

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年12月20日 (20.12.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/96329 A1

(51) 国際特許分類: C07D 403/06, 405/06, 409/06, 413/06, A61K 31/4155, 31/41, 31/443, 31/506, 31/4439, 31/7072, 31/522, 31/675, 31/551, 31/496, 31/513, 31/165, 31/4196, 31/5517, 31/498, 31/341, 31/4725, 31/426, 31/496, 31/4709, 31/366, 31/519, 31/538, 31/4402, 31/472, 31/499, 45/00, A61P 43/121, 31/18.

(74) 代理人: 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒553-0002 大阪府大阪市福島区賀洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/04887

(22) 国際出願日: 2001年6月11日 (11.06.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-176844 2000年6月13日 (13.06.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤彰彦 (SATO, Akihiko) [JP/JP]; 〒566-0022 大阪府摂津市三島2丁目5番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING PROPENONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: プロペノン誘導体を含有する医薬組成物

(57) Abstract: A combination of an integrase inhibitor with an anti-retrovirus active substance and medicinal compositions containing the same as the active ingredients.

(57) 要約:

インテグラーゼ阻害剤と抗レトロウイルス活性物質の組合せ、及びそれらの薬剤を有効成分とする医薬組成物を見出す。

WO 01/96329 A1

## 明細書

## プロベノン誘導体を含有する医薬組成物

## 5 技術分野

本発明は、2以上の抗レトロウイルス活性物質を含有する医薬組成物、詳しくはプロベノン誘導体を含有する医薬組成物に関する。

## 背景技術

- 10     エイズ（AIDS；後天性免疫不全症候群）は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）が原因で起る難病であり、その有効な治療薬および治療法の開発が望まれている。エイズ治療薬として、既に、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤が認可されており、臨床においては、耐性ウイルスの出現、副作用の軽減などの問題などから、単剤投与より併用療法が盛んに行われている。
- 15     併用療法においては、同じ作用メカニズムの薬剤の併用よりも、作用メカニズムの異なる薬剤の併用が推奨されている。作用メカニズムの異なる薬剤を併用することによって、作用メカニズムの異なる薬剤がウイルスに対して相乗的に作用し、より強力にウイルスの発現を抑えることができる。例えば、核酸系逆転写酵素阻害剤と非核酸系逆転写酵素阻害剤の組合せ、逆転写酵素阻害剤（核酸系逆転
- 20     写酵素阻害剤または非核酸系逆転写酵素阻害剤）とプロテアーゼ阻害剤の組合せなどが好ましいと言われている。

複数の抗ヒト免疫不全ウイルス活性物質を併用投与することにより相乗効果をあらわす例として、特表平7-508997には核酸系逆転写酵素阻害剤であるラミブジン（3TC）と非核酸系逆転写酵素阻害剤である{[(ベンズオキサゾール-2-イル)メチル]アミノ}-5-アルキル-6-アルキル-2-(1H)-

25     ーピリジノンなどとの組み合わせが、また、特表平7-508998には、核酸系逆転写酵素阻害剤であるラミブジン（3TC）と非核酸系逆転写酵素阻害剤で

ある 11-シクロプロピル-5, 11-ジヒドロ-4-メチル-6H-ジピリド  
[3, 3-b; 21, 31-e] [1, 4] ジアゼピン-6-オンの組み合わせ  
が開示されている。この他にも、特表 2000-503986、WO98/20  
888、特表平 11-507632、特表平 11-508884、特表平 9-5  
5 07859 などにも、抗ヒト免疫不全ウイルス活性物質の組み合わせが開示され  
ている。

また、併用療法の一つの形態である合剤としては、現在のところ、ジドブジン  
(AZT) とラミブジン (3TC) の合剤であるコンビヴィアが上市されている。

逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤とは異なる作用メカニズムの薬剤  
10 (例えば、インテグラーゼ阻害剤) と抗レトロウイルス活性物質の組合せ、即ち、  
それらの薬剤を有効成分とする医薬組成物の開発が求められている。

#### 発明の開示

本発明は、式 (I) :  $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$  (式中、A は置  
15 換されていてもよいヘテロアリールであり、B は置換されていてもよいヘテロア  
リールまたは置換されていてもよいアリールである。但し、A および/または B  
が置換されていてもよいインドール-3-イルである場合を除く。) で示される  
化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、または  
その溶媒和物と、他の 1 種類以上の抗レトロウイルス活性物質を組み合わせで投  
20 与すると、これらの薬剤がその抗レトロウイルス活性を互いに増強し合い、相乗  
効果を発現することを見出したものである。

即ち、本発明は一つの態様として、式 (I) :  $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$  (式中、A および B は前記と同意義である) で示される化合物、その互  
変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物、  
25 および他の 1 種類以上の抗レトロウイルス活性物質を有効成分として含有する抗  
レトロウイルス組成物を提供するものである。

また、式 (I) で示される化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、その

製薬上許容される塩、またはその溶媒和物、および他の1種類以上の抗HIV活性物質を同時にまたは連続して投与することを特徴とする、レトロウイルス感染症の治療、予防、または発症予防の方法を提供する。

さらに別の態様として、レトロウイルス感染症の治療、予防、または発症予防  
5 のための医薬を製造するための、式(I)で示される化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物、および他の1種類以上の抗レトロウイルス活性物質の使用を提供する。

また、式(I)で示される化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物、および他の1種類以上の抗レトロ  
10 イルス活性物質をレトロウイルスに接触させることを特徴とする、レトロウイルス増殖抑制方法に関する。

さらに、式(I)で示される化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物、および他の1種類以上の抗レトロ  
ウイルス活性物質の組み合わせに関する。

15

即ち、本発明は、

(1) 式(I):  $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$  (式中、Aは置換されていてもよいヘテロアリールであり、Bは置換されていてもよいヘテロア  
リールまたは置換されていてもよいアリールである。但し、Aおよび/またはB  
20 が置換されていてもよいインドール-3-イルである場合を除く。)で示される化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物、および他の1種類以上の抗レトロウイルス活性物質を有効成分として含有する抗レトロウイルス組成物、

(2) 抗レトロウイルス活性物質が、式(I)で示される化合物、その互  
25 変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物との併用により、相乗効果を奏するものである上記(1)記載の抗レトロウイルス組成物、

(3) 抗レトロウイルス活性物質が、インテグラーゼ阻害剤以外の抗レトロウイルス活性物質である上記(1)または(2)記載の抗レトロウイルス組成物、

(4) 抗レトロウイルス活性物質が、核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、および/またはプロテアーゼ阻害剤である上記(1)～(3)のいずれかに記載の抗レトロウイルス組成物、

(5) 抗レトロウイルス活性物質が、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、スタブジン、ラミブジン、アバカヴィア、テノフォヴィア、テノフォヴィア ジソプロキシル、ネビラピン、デラヴェルジン、エミビリン、ロビライド、エファビレンツ、トロヴィルジン、カブラピリン、TIBO、タルピラリン、UC 781、サキナヴィル、ネルフィナヴィル、リトナヴィル、インディナヴィル、KNI-272、ロビナヴィア、VX-478、VB-19026、BILA-2011-BS、A-77003、A-80987、DMP-323、および/またはXM-450である上記(1)～(4)のいずれかに記載の抗レトロウイルス組成物、

(6) 抗レトロウイルス活性物質が、ジドブジン、ラミブジン、スタブジン、ネビラピン、カブラピリン、および/またはネルフィナヴィルである上記(1)～(5)のいずれかに記載の抗レトロウイルス組成物、

(7) 式(I)で示される化合物のAが置換されていてもよいフリル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいピリジルであり、Bが置換されていてもよいトリアゾリル、置換されていてもよいテトラゾリル、置換されていてもよいピリジル、または置換されていてもよいオキサゾリルである上記(1)～(6)のいずれかに記載の抗レトロウイルス組成物、

(8) 式(I)で示される化合物のAが5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イルであり、Bが1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルである上記(1)～(7)のいずれかに記載の抗レトロウイルス組成物、

(9) レトロウイルスがヒト免疫不全ウイルスである上記(1)～(8)

のいずれかに記載の抗ヒト免疫不全ウイルス組成物、

(10) 抗レトロウイルス活性物質の抗レトロウイルス活性を上昇させる活性を有する、式(I) :  $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$  (式中、Aは置換されていてもよいヘテロアリールであり、Bは置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールである。但し、Aおよび/またはBが置換されていてもよいインドール-3-イルである場合を除く。) で示される化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する医薬組成物、

(11) 式(I) :  $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$  (式中、Aは置換されていてもよいヘテロアリールであり、Bは置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールである。但し、Aおよび/またはBが置換されていてもよいインドール-3-イルである場合を除く。) で示される化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物、および他の1種類以上の抗レトロウイルス活性物質を同時にまたは連続して投与することを特徴とするレトロウイルス感染症の治療、予防、または発症予防の方法、

(12) レトロウイルス感染症の治療、予防、または発症予防のための医薬を製造するための、式(I) :  $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$  (式中、Aは置換されていてもよいヘテロアリールであり、Bは置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールである。但し、Aおよび/またはBが置換されていてもよいインドール-3-イルである場合を除く。) で示される化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物、および他の1種類以上の抗レトロウイルス活性物質の使用、に関する。

25

#### 図面の簡単な説明

図1は、化合物 I-16 とジドブジンの相乗効果を示すグラフである。X軸及びY

軸は、薬剤濃度 (ng/ml) を表わし、Z 軸は、相乗効果 ( $\mu\text{M}^2\%$ ) を表わす。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明に使用される式 (I) :  $\text{A}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-\text{B}$  (式中、  
5 A は置換されていてもよいヘテロアリールであり、B は置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールである。但し、A および/または B が置換されていてもよいインドール-3-イルである場合を除く。) で示される化合物は、レトロウイルス (HIV、HTLV、SIV、FIV など) のインテグラーゼの阻害活性を有している。

10 特に式 (I) で示される化合物の A が置換されていてもよいフリル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいピリジルであり、B が置換されていてもよいトリアゾリル、置換されていてもよいテトラゾリル、置換されていてもよいピリジル、または置換されていてもよいオキサゾリルである場合が好ましい。

15 さらに、式 (I) で示される化合物の A が 5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イルであり、B が 1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルである場合が好ましい。

「ヘテロアリール」は、以下に定義する単環ヘテロアリールおよび縮合ヘテロアリールを意味する。

20 「単環ヘテロアリール」は、酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子を環内に 1~4 個含む 5~8 員の芳香族ヘテロ環式基であって、置換可能な任意の位置に結合手を有することができる。なお、炭素原子上、窒素原子上のいずれに結合手を有していてもよい。

「単環ヘテロアリール」としては、例えば、フリル (例えば、フラン-2-イル、フラン-3-イル)、チエニル (例えば、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル)、ピロリル (例えば、ピロール-1-イル、ピロール-2-イル、ピロール-3-イル)、イミダゾリル (例えば、イミダゾール-1-イル、イミ

ダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル)、ピラゾリル(例えば、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル)、トリアゾリル(例えば、1H-[1,2,4]トリアゾール-1-イル、4H-[1,2,4]トリアゾール-4-イル、1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)、  
 5 テトラゾリル(例えば、1H-テトラゾール-1-イル、2H-テトラゾール-2-イル、1H-テトラゾール-5-イル、2H-テトラゾール-5-イル)、  
 オキサゾリル(例えば、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル)、イソオキサゾリル(例えば、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル)、チアゾリル  
 10 ル(例えば、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル)、イソチアゾリル(例えば、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、イソチアゾール-5-イル)、ピリジル(例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル)、ピリダジニル(例えば、ピリダジン-3-イル、ピリダジン-4-イル)、ピリミジニル(例えば、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル)、フラザニル  
 15 (例えば、フラザン-3-イル)、ピラジニル(例えば、ピラジン-2-イル)、チアジアゾリル(例えば、[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)、オキサジアゾリル(例えば、[1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)などが挙げられる。

20 「縮合ヘテロアリール」は、酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子を環内に1~4個含む5~8員の芳香環が、1~4個の6員の芳香族炭素環もしくは他の5~8員の芳香族ヘテロ環と縮合している芳香族ヘテロ環式基であって、置換可能な任意の位置に結合手を有することができる。なお、単環ヘテロアリールの場合と同様、炭素原子上、窒素原子上のいずれに結合手を有していてもよい。  
 25 また、芳香族ヘテロ環上、芳香族炭素環上のいずれに結合手を有していてもよい。

「縮合ヘテロアリール」としては、例えば、ベンゾフリル(例えば、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]フラン-3-イル、ベンゾ[b]フラン-4-



- イル、ベンゾ [b] フラン-5-イル、ベンゾ [b] フラン-6-イル、ベンゾ [b] フラン-7-イル)、ベンゾチエニル (例えば、ベンゾ [b] チオフェン-2-イル、ベンゾ [b] チオフェン-3-イル、ベンゾ [b] チオフェン-4-イル、ベンゾ [b] チオフェン-5-イル、ベンゾ [b] チオフェン-6-イル、  
5 ル、ベンゾ [b] チオフェン-7-イル)、ベンズイミダゾリル (例えば、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-4-イル、ベンズイミダゾール-5-イル)、ベンゾチアゾリル (例えば、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-3-イル、ベンゾチアゾール-4-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベン  
10 ゾチアゾール-7-イル)、インドリル (例えば、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、インドール-7-イル)、ジベンゾフリル、キノリル (例えば、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イル、キノリン-8-イル)、イソ  
15 キノリル (例えば、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、イソキノリン-6-イル、イソキノリン-7-イル、イソキノリン-8-イル)、シンノリニル (例えば、シンノリン-3-イル、シンノリン-4-イル、シンノリン-5-イル、シンノリン-6-イル、シンノリン-7-イル、シンノリン-8-イル)、キナゾリル (例  
20 えば、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キナゾリン-5-イル、キナゾリン-6-イル、キナゾリン-7-イル、キナゾリン-8-イル)、キノキサリニル (例えば、キノキサリン-2-イル、キノキサリン-5-イル、キノキサリン-6-イル)、フタラジニル (例えば、フタラジン-1-イル、フタラジン-5-イル、フタラジン-6-イル)、プリニル (例えば、プリン-2-イル、  
25 プリン-6-イル、プリン-7-イル、プリン-8-イル、プリン-9-イル)、プテリジニル、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、1, 10-フェナントロリニル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ま

たはインドリジニル（例えば、インドリジン-1-イル）などが挙げられる。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基（フェニル）または多環芳香族炭化水素基（例えば、ナフチル、フェナントリルなど）を意味する。好ましくは、フェニルまたはナフチルが挙げられる。

- 5 「アリール」および「ヘテロアリール」が置換基を有する場合、それぞれ同一または異なる 1～4 個の置換基で任意の位置が置換されていてもよい。

- 置換基としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、低級ハロアルキル（例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$  など）、低級アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルなど）、低級アルケニル（例えば、ビニル、アリルなど）、低級アルキニル（例えば、エチニルなど）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルなど）、シクロアルキニル（例えば、1-シクロヘキセニルなど）、低級アルキルオキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）、低級アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、ニトロ、ニトロソ、アミノ、低級アルキル置換アミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノなど）、アジド、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、p-トリルなど）、ヘテロアリール（例えば、ピリジル、フリルなど）、ヘテロアリール低級アルキル（例えば、ピコリルなど）、置換されていてもよいアリール低級アルキル（例えば、ベンジル、4-メチルベンジル、4-フルオロベンジルなど）、アリール低級アルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシなど）、アリール低級アルキルチオ（例えば、ベンジルチオなど）、シアノ、イソシアノ、ヒドロキシルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ（例えば、メチルチオなど）、カルバモイル、低級アルキル置換カルバモイル（例えば、N-メチルカルバモイルなど）、低級アルキルスルホニル（例えば、メシル、エタンスルホニルなど）、置換されていてもよいアリールスルホニル（例えば、ベンゼンスルホニル、2-トルエン

- スルホニル、4-トルエンスルホニルなど)、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、低級アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、p-トルオイル、シクロヘキシルカルボニルなど)、低級アルキルカルボニルオキシ(例えば、アセチルオキシ、ベンゾイルオキシなど)、ヒドラジノ、
- 5 アリールアミノ(例えば、アニリノ、トルイジノ、キシリジノなど)、低級アルキルカルボニルアミノ(例えば、アセタミドなど)、アリールカルボニルアミノ(例えば、ベンザミドなど)、置換されていてもよいアリールチオ(例えば、フェニルチオなど)、モルホリノ、モルホリニル(例えば、2-モルホリニル、3-モルホリニルなど)、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ および $Z^3$ はそれ
- 10 それ独立して単結合、低級アルキレン、または低級アルケニレンであり、 $Z^2$ は単結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、または $-CO-$ であり、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロア
- 15 リール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、または置換されていてもよいヘテロサイクルである)で示される基などが挙げられる。

- 「低級アルキレン」は、炭素数1~6個の直鎖状又は分枝状のアルキレン基であり、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン、又はヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~4個の直鎖状のアルキレン基であり、メチレン、エチレン、トリメチレン、又はテトラメチレンが挙げられる。
- 20

- 「低級アルケニレン」は、上記「低級アルキレン」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2~6個の直鎖状又は分枝状のアルケニレン基であり、例えば、ビニレン、プロベニレン、又はブテニレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~3個の直鎖状のアルケニレン基であり、ビニレン又はプロベニレンが挙
- 25

げられる。

「シクロアルキル」は、炭素数 3～8 の環状アルキル基であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。好ましくは、炭素数 3～6 の環状アルキル基  
5 であり、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルが挙げられる。

「シクロアルケニル」は、上記「シクロアルキル」に 1 個またはそれ以上の二重結合を有する炭素数 3～8 の環状アルケニル基であり、例えば、1-シクロプロペン-1-イル、2-シクロプロペン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、2-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロヘプテン-1-イル、2-シクロヘプテン-1-イル、3-シクロヘプテン-1-イル、4-シクロヘプテン-1-イルなどが挙げられる。好ましくは、  
10 炭素数 3～6 の環状アルケニル基であり、1-シクロプロペン-1-イル、2-シクロプロペン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、2-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、または 3-シクロヘキセン-1-イルが挙げられる。  
15

20

「ヘテロサイクル」は、上記「シクロアルキル」または「シクロアルケニル」の環内に、1～3 個の酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子を含む非芳香族の基を意味し、例えば、アジリジニル（例えば、アジリジン-1-イル、アジリジン-2-イルなど）、ピペリジノ、ピペリジル（例えば、2-ピペリジル、  
25 3-ピペリジル、4-ピペリジルなど）、モルホリノ、モルホリニル（例えば、2-モルホリニル、3-モルホリニルなど）、ピロリニル（例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、4-ピロリニル、5-ピロリニルなど）、

ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニルなど）、イミダゾリニル（例えば、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニルなど）、ピペラジノ、ピペラジニル（例えば、2-ピペラジニルなど）、チオラニル（例えば、チオラン-2-イル、チオラン-3-イルなど）、  
 5 テトラヒドロフラニル（例えば、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル）、ジオキサニル（例えば、1, 4-ジオキサン-2-イルなど）、オキサチアニル（例えば、1, 4-オキサチアン-2-イル、1, 4-オキサチアン-3-イルなど）、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-  
 10 4-イルなど）などが挙げられる。好ましくは、5員または6員の含窒素ヘテロサイクルが挙げられ、ピペリジノ、ピペリジル（例えば、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジルなど）、モルホリノ、モルホリニル（例えば、2-モルホリニル、3-モルホリニルなど）、ピペリジノ、ピペリジル（例えば、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジルなど）、ピロリニル（例えば、  
 15 1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、4-ピロリニル、5-ピロリニルなど）、ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニルなど）、イミダゾリニル（例えば、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニルなど）、ピペラジノ、ピペラジニル（例えば、2-ピペラジニルなど）などが挙げられる。

20

例えば、式 (I) :  $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$  (式中、AおよびBは前記と同意義である) で示される化合物としては、PCT/JP99/07101 に記載されている化合物などが挙げられる。特に、以下に示す化合物が好ましい。

(I-1) 1-[1H-1-(4-フルオロベンジル)ピラゾール-4-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-  
 25 [1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

(I-2) 1-[4-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

- (I-3) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロベノン
- (I-4) 3-ヒドロキシ-1-(5-フェニルチオフラン-2-イル)-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロベノン
- 5 (I-5) 1-(5-ベンゼンスルホニルフラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロベノン
- (I-6) 1-(5-n-ブチルフラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロベノン
- (I-7) 1-[5-(4-フルオロベンジル)チオフェン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロベノン
- 10 (I-8) 1-(5-n-ブチルフラン-2-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロベノン
- (I-9) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロベノン
- 15 (I-10) 1-[5-(4-フルオロベンジル)ピロール-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロベノン
- (I-11) 1-[3-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロベノン
- (I-12) 1-[3-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロベノン
- 20 (I-13) 1-[4-(4-フルオロベンジル)フラン-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロベノン
- (I-14) 1-[2H-2-(4-フルオロベンジル)ピラゾール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロベノン
- 25 (I-15) 1-[[4-(4-フルオロベンジル)-1-メトキシメチル]ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロベノン
- (I-16) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]ト

リアゾール-3-イル)-プロペノン

(I-17) 1-[[4-(4-フルオロベンジル)-1-プロピル]ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

(I-18) 1-[1,4-ジ-(4-フルオロベンジル)ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-

5 [1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

(I-19) 1-[4-(4-フルオロベンジル)ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

(I-20) 1-[2-(4-フルオロベンジル)フラン-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2*H*-テトラゾール-5-イル)-プロペノン

10 (I-21) 1-[[1-ベンゼンスルフォニル-4-(2-フェニルエチル)]ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2*H*-テトラゾール-5-イル)-プロペノン

(I-22) 3-ヒドロキシ-1-[(4-(2-フェニルエチル))ピロール-3-イル]-3-(2*H*-テトラゾール-5-イル)-プロペノン

(I-23) 1-[[1-ベンジル-4-(2-カルボキシビニル)]ピロール-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

(I-24) 1-[[1-ベンジル-4-(2-カルボキシビニル)]ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

(I-25) 1-[2-(4-フルオロベンジル)フラン-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

20 (I-26) 1-[1-(4-フルオロベンジル)ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2*H*-テトラゾール-5-イル)-プロペノン

(I-27) 1-[2-(4-フルオロベンジル)ベンゾチオフェン-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

(I-28) 1-[2-(4-フルオロベンジル)ベンゾフラン-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

25 (I-29) 1-[(1-ベンジル-5-カルボキシ)ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン

- (I-30) 1-[(1-ベンジル-5-エトキシカルボニル)ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロベノン
- (I-31) 1-[[1-ベンジル-5-(2-カルボキシビニル)]ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロベノン
- 5 (I-32) 1-[1-(4-フルオロベンジル)ピロール-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロベノン
- (I-33) 1-[1-(4-フルオロベンジル)ピロール-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロベノン
- (I-34) 1-(1-ベンゼンスルフォニルピロール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロベノン
- 10 (I-35) 1-[2-(4-フルオロベンジル)ベンゾフラン-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロベノン
- (I-36) 1-(2-ベンジルベンゾフラン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロベノン
- 15 (I-37) 1-[(1-ベンゼンスルフォニル-4-エチル)ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロベノン
- (I-38) 1-(1-ベンジルピロール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロベノン
- (I-39) 1-[[1-ベンジル-5-(2-メトキシカルボニルエチル)]ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロベノン
- 20 (I-40) 1-[[1-ベンジル-5-(2-メトキシカルボニルビニル)]ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロベノン
- (I-41) 1-[(1-ベンジル-5-エトキシカルボニル)ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロベノン
- 25 (I-42) 1-[(1-ベンジル-5-n-ブチル)ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロベノン
- (I-43) 1-[(1-ベンジル-5-n-プロピル)ピロール-3-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2H-テ



トラゾール-5-イル)-プロペノン

(I-44) 1-(1-ベンジルピロール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-プロペノン

(I-45) 1-(1-ベンゼンスルフォニルピロール-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2H-テ

5 ラゾール-5-イル)-プロペノン

(I-46) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(ピリジン-2-イル)-プロペノン

(I-47) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)-プロペノン

10 (I-48) 3-(5-カルボキシピリジン-2-イル)-1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-プロペノン

(I-49) 3-(4-カルボキシピリジン-2-イル)-1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-プロペノン

(I-50) 1-[2-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-5-イル]-3-ヒドロキシ-3-(ピリ

15 ジン-2-イル)-プロペノン

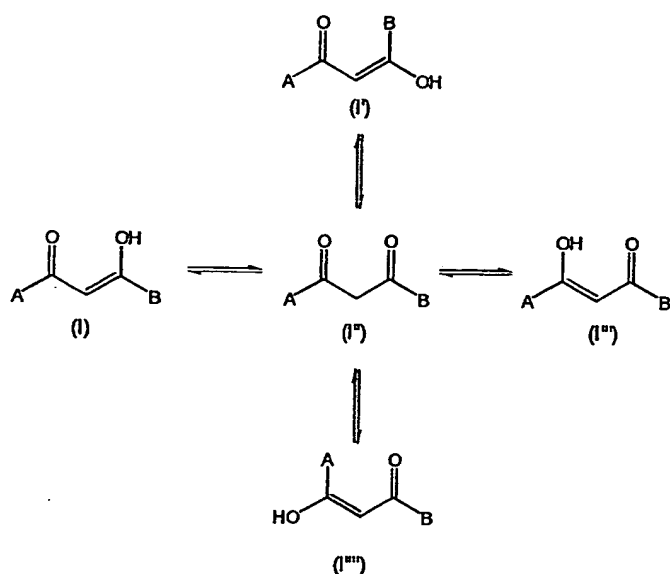
(I-51) 1-[2-(4-フルオロベンジル)オキサゾール-5-イル]-3-ヒドロキシ-3-(ピリミジン-2-イル)-プロペノン

特に、(I-16) 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノンが好ましい。

20

式(I)で示される化合物は、式： $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$ で示される基において、E体およびZ体のいずれの化学構造もとるが、式(I)で示される化合物にはこれらE体およびZ体のいずれも包含される。また、式(I)で示される化合物の互変異性体も本発明に使用することができる。すなわち、以下に示すい

25 かなる化学構造の化合物であっても、本発明に使用することができる。



- プロドラッグとは、生体内で式 (I) で示される化合物に変換されうる化合物を意味する。例えば、式 (I) で示される化合物がアミノ基やヒドロキシ基を有している場合は、アシル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル、パルミトイル、ステアロイル、オレオイル、アクリロイル、メタアクリロイル、クロロホルミル、ビルボイル、オキサロ、メトキシリル、エトキシリル、シクロヘキシルカルボニル、ベンゾイル、オートルオイル、m-ートルオイル、p-ートルオイル、シンナモイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、サリチロイル、アニソイルなど）などで保護された化合物を意味する。また、式 (I) で示される化合物がカルボキシ基を有する場合は、エステル体（例えば、メチルエステル、エチルエステル、ベンジルエステルなど）やアミド体（例えば、メチルアミノカルボニル、ベンジルアミノカルボニルなど）に変換された化合物などを意味する。

式 (I) で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸などの鉱酸の塩、ギ酸、酢酸、酒

石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸などの有機酸の塩、ナトリウム、カリウム、カルシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩などを挙げる事ができる。  
5

式 (I) で示される化合物の溶媒和物としては、例えば、水和物 (1 水和物、2 水和物) などを挙げる事ができる。

本発明に使用される「抗レトロウイルス活性物質」とは、レトロウイルス感染症の予防または治療に使用される薬剤であれば特に限定されず、どのようなものでも用いることができる。すなわち、レトロウイルス感染症に対して使用される薬剤であれば、レトロウイルスに直接作用する薬剤でなくとも、「抗レトロウイルス活性物質」に包含される。例えば、宿主由来の酵素に対する阻害剤 (例えば、DNA ポリメラーゼ阻害剤)、ウイルスの宿主細胞への侵入に対する阻害剤 (例えば、gp120、gp41 等のペプチドアナログ)、宿主に存在するウイルスの結合する受容体の拮抗剤 (例えば、CCR5 拮抗剤)、化学療法剤、免疫調節剤なども包含される。また、日和見感染の予防または治療に使用される薬剤も含まれる。例えばサイトメガロ網膜炎治療剤であり、DNA ポリメラーゼ阻害作用および逆転写酵素阻害作用を有するフォスカルネットなども抗レトロウイルス活性物質に包含される。  
10  
15  
20

「抗レトロウイルス活性物質」としては、特に、抗レトロウイルス活性を有する物質が好ましく、さらには、レトロウイルスに直接作用する物質が好ましい。例えば、抗レトロウイルス活性を有する物質としては、CCR5 拮抗剤、核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤などが挙げられ、レトロウイルスに直接作用する物質としては、核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤が挙げられる。  
25

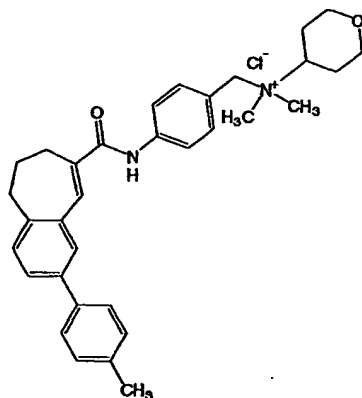
また、本発明で使用する抗レトロウイルス活性物質としては、式（I）で示される化合物と異なる作用機序を有する抗レトロウイルス活性物質、すなわち、インテグラーゼ阻害剤以外の抗レトロウイルス活性物質、すなわち、CCR5拮抗剤、核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤  
5 が好ましい。

また、本発明で使用する抗レトロウイルス活性物質は、抗レトロウイルス活性を測定する試験法で抗レトロウイルス活性を有すると判定できる物質であれば、特に限定されない。例えば、抗ヒト免疫不全ウイルス活性物質であれば、本明細書中の参考例2で記載しているようなMTTアッセイ法などで判定することが  
10 できる。特に、MTTアッセイ法で $EC_{50}$ 値が $10 \mu\text{mol/ml}$ 以下である抗ヒト免疫不全ウイルス活性物質などが好ましい。

好ましい抗レトロウイルス活性物質を以下に具体的に挙げるが、これらの物質に限定する意味ではない。

15 CCR5拮抗剤としては、TAK-779が挙げられる。

TAK-779は、式：

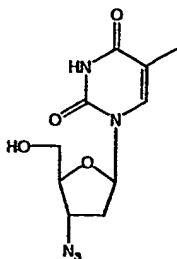


で示される化合物であり、WO 99/33976に開示されている。

20 核酸系逆転写酵素阻害剤としてはジドブジン（AZT）、ジダノシン（ddI）、ザルシタピン（ddC）、スタブジン（d4T）、ラミブジン（3TC）、アバ

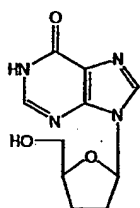
カヴィア (ABC)、テノフォヴィア、テノフォヴィア ジソプロキシルなどが挙げられる。

ジドブジン (Zidovudine) は、式：



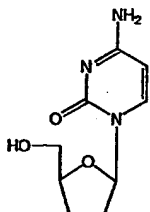
- 5   で示される化合物であり、その化学名は、3'-アジド-3'-デオキシチミジンである。  
ジドブジンは、US 4,724,232 に記載の方法で製造し、使用することができる。

ジダノシン (Didanosine) は、式：



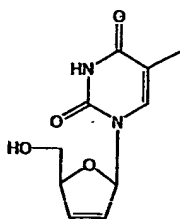
- で示される化合物であり、その化学名は、2',3'-ジデオキシイノシンである。ジ  
10   ダノシンは、US 4,861,759、W087/01283 に開示されている。

ザルシタビン (Zalcitabine) は、式：



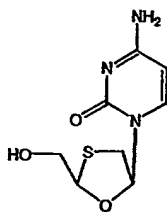
で示される化合物であり、その化学名は、2',3'-ジデオキシシチジンである。ザ  
ルシタビンは、US 4,879,277、W087/01283 に開示されている。

- 15   スタブジン (Stavudine) は、式：



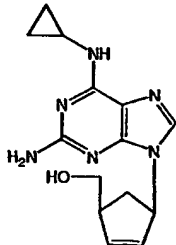
で示される化合物である。スタブジンは、EP 398230 に開示されている。

ラミブジン (Lamivudine) は、式：



- 5 で示される化合物であり、その化学名は、(-)-2',3'-ジデオキシ-3'-チアシチジンである。ラミブジンは、EP 0,382,526 に開示されている。

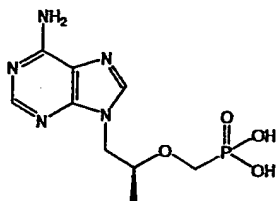
アバカヴィア (Abacavir) は、式：



で示される化合物である。アバカヴィアは、その硫酸塩として、開発されている。

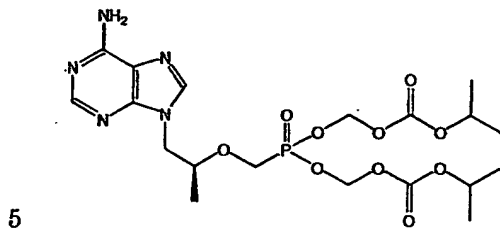
- 10 本発明においても、アバカヴィアは、その製薬上許容される塩、主に種々の酸との塩、好ましくは硫酸塩として使用することができる。アバカヴィアは、EP 434450 に開示されている。

テノフォヴィア (Tenofovir) は、式：



で示される化合物であり、その化学名は、(R)-9-(2-フォスホニルメトキシプロピル) アデニンである。テノフォヴィアは、US 5,733,788、WO 94/03467 に開示されている。

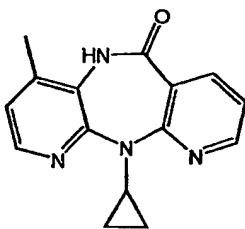
テノフォヴィア ジソプロキシル (Tenofovir disoproxil) は、式：



で示される化合物であり、その化学名は、(R)-[[2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル]フォスフォニックビス(イソプロポキシカルボニルオキシメチル)エステルである。テノフォヴィア ジソプロキシルは、そのフマル酸塩として、開発されている。本発明においても、テノフォヴィア ジソプロキシルは、  
10 その製薬上許容される塩、主に種々の酸との塩、好ましくはフマル酸塩として使用することができる。テノフォヴィア ジソプロキシルは、US 5,922,695 に開示されている。

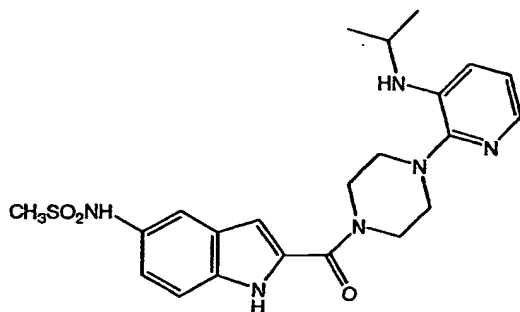
非核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ネビラピン、デラヴェルジン、エミピリン、ロビライド、エファビレンツ、トロヴィルジン、カブラピリン、TIBO、タルピラリン、UC 781 などが挙げられる。

ネビラピン (Nevirapine) は、式：



で示される化合物である。ネビラピンは、EP 429987 に開示されている。

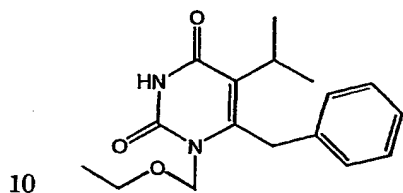
20 デラヴェルジン (Delavirdine) は、式：



で示される化合物であり、その化学名は、1-[5-メタンスルホンアミドインドリル-2-カルボニル]-4-[3-(1-メチルエチルアミノ)-2-ピリジニル]ピペラジンである。

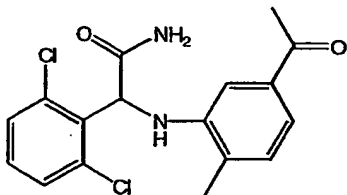
- デラヴェルジンは、そのメタンスルホン酸塩として、市販経口投与用の非核酸系
- 5 逆転写酵素阻害剤：商品名 RESCRIPTOR (アブジョン社) に用いられている。本発明においても、デラヴェルジンは、その製薬上許容される塩、主に種々の酸との塩、好ましくはメタンスルホン酸塩として使用することができる。デラヴェルジンは、WO 91/09849 に開示されている。

エミビリン (Emivirine) は、式：



で示される化合物であり、その化学名は、6-ベンジル-1-(エトキシメチル)-5-イソプロピルウラシルである。エミビリンは、EP 420763 に開示されている。

ロビライド (Loviride) は、式：

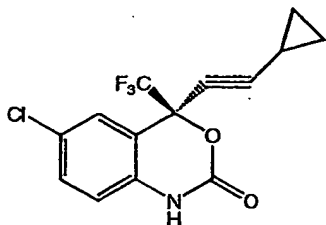


- 15 で示される化合物であり、その化学名は、(±)-α-[(2-アセチル-5-メチルフェニル)アミノ]-2,6-ジクロロベンゼンアセトアミドである。ロビライドは、EP



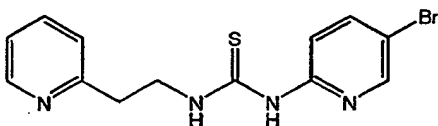
0,538,301 に開示されている。

エファビレンツ (Efavirenz) は、式：



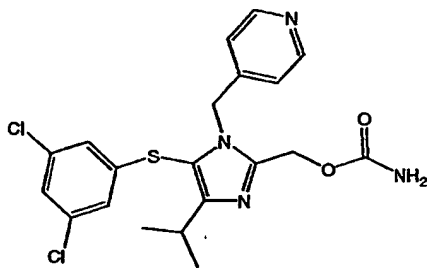
で示される化合物であり、その化学名は、(S)-(-)-6-クロロ-4-(クロロプロピル  
5 エチニル)-1,4-ジヒドロ-4-(トリフルオロメチル)-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-オンである。エファビレンツは、WO 94/03440、EP 582455 に開示されている。

トロヴィルジン (Trovirdine) は、式：



で示される化合物であり、その化学名は、1-(5-ブromo-2-ピリジル)-3-[2-(2-ピ  
10 リジル)エチル]-2-チオウレアである。本発明において、トロヴィルジンは、その製薬上許容される塩、主に種々の酸との塩、好ましくは塩酸塩として使用することができる。トロヴィルジンは、WO 93/03022 に開示されている。

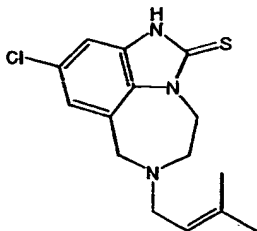
カブラピリンは、式：



15 で示される化合物であり、その化学名は 5-[(3,5-ジクロロフェニル)チオ]-4-(1-メチルエチル)-1-(4-ピリジニルメチル)-1H-イミダゾール-2-メタノール カルバメートである。本発明において、カブラピリンは、その製薬上許容される塩、主に種々の酸との塩（好ましくは塩酸塩）としても使用することができる。カブラ

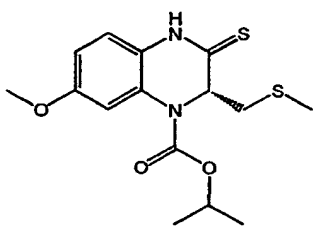
ピリンは、WO 96/10019 に開示されている。

T I B O は、式：



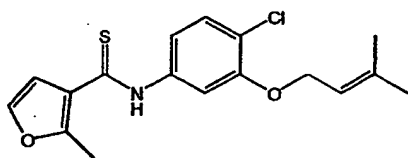
で示される化合物であり、その化学名は、(+)-S-4,5,6,7-テトラヒドロ-S-メチル  
5 -6-(3-メチル-2-ブテニル)-イミダゾ(4,5,1-jk)(1,4)-ベンゾジアゼピン-2(1H)  
チオンである。T I B O は、EP 384522 に開示されている。

タルビラリン (Talviraline, HBY097) は、式：



で示される化合物である。タルビラリンは、EP 509398 に開示されている。

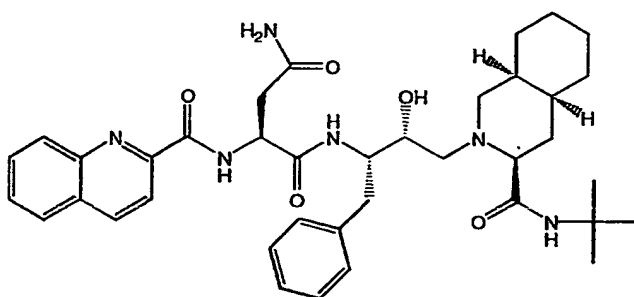
10 U C 7 8 1 は、式：



で示される化合物である。U C 7 8 1 は、WO 97/19940 に開示されている。

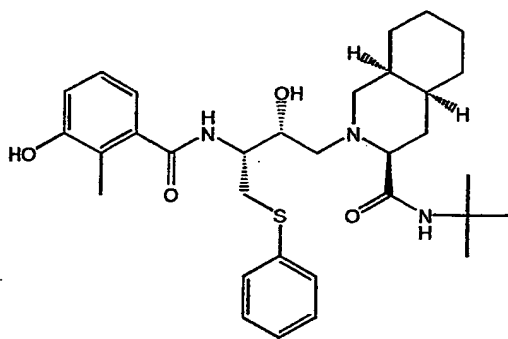
H I V プロテアーゼ阻害剤としては、サキイナビル、ネルフィナビル、リ  
15 トナビル、インディナビル、K N I - 2 7 2、ロビナヴィア、V X - 4 7 8、  
V B - 1 9 0 2 6、B I L A - 2 0 1 1 - B S、A - 7 7 0 0 3、A - 8 0 9 8  
7、D M P - 3 2 3、X M - 4 5 0 などが挙げられる。

サキイナビル (Saquinavir) は、式：



- で示される化合物であり、その化学名は、N-tert-ブチル-デカヒドロ-2-[2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-[N-(2-キノリルカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ]ブチル]-(4aS,8aS)-イソキノリン-3(S)-カルボキシアミドである。サキナヴィルは、そのメタンスルホン酸塩  $C_{33}H_{50}N_4O_3 \cdot CH_3O_3S$  (分子量 766.96) として、市販経口投与用の HIV プロテアーゼ阻害剤：商品名 INVIRASE (ロッシュ社) に用いられている。本発明においても、サキナヴィルは、その製薬上許容される塩、主に種々の酸との塩、好ましくはメタンスルホン酸塩として使用することができる。サキナヴィルは、US 5,196,438 に開示されている。

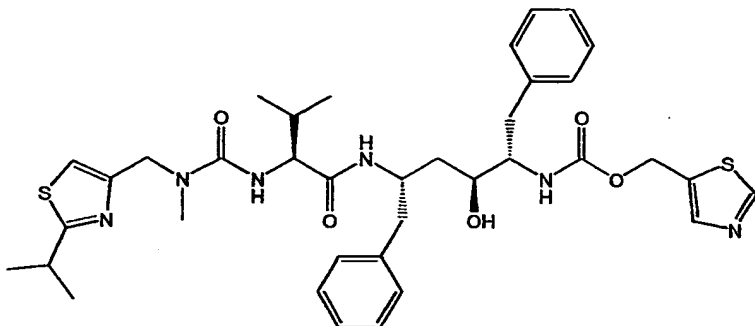
- 10 ネルフィナヴィルは、式：



- で示される化合物であり、その化学名は、[3S-[2(2S',3S'),3 $\alpha$ ,4a $\beta$ ,8a $\beta$ ]]-N-(1,1-ジメチルエチル)-デカヒドロ-2-[2-ヒドロキシ-3-[(3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾイル)アミノ]-4-(フェニルチオ)ブチル]-3-イソキノリンカルボキサミドである。ネルフィナヴィルは、そのメタンスルホン酸塩 (分子量 663.90) として、市販経口投与用の HIV プロテアーゼ阻害剤製剤：商品名 VIRACEPT (アグロン社) に用いられている。本発明においても、ネルフィナビルは、その製薬上許容される塩、主に種々の酸との塩、好ましくはメタンスルホン酸塩として使用する

ることができる。ネルフィナビルは、WO 95/09843 および US 5,484,926 に開示されている。

リトナビル (Ritonavir) は、式：

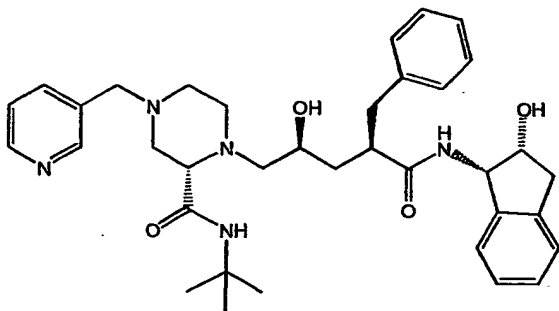


5   で示される化合物で、その化学名は、[5S-(5R<sup>+</sup>, 8R<sup>+</sup>, 10R<sup>+</sup>, 11R<sup>+</sup>)]-10-ヒドロキシ-2-メチル-5-(1-メチルエチル)-1-[2-(1-メチルエチル)-4-チアゾリル]-3,6-ジオキソ-8,10-ビス(フェニルメチル)-2,4,7,12-テトラアザトリデカン-13-ヒドロキシ酸 5-チアゾリルメチルエステル(分子式  $C_{31}H_{31}N_4O_5S_2$  分子量 720.95)である。

リトナビルは、そのクエン酸塩として、市販経口投与用のHIVプロテアーゼ

10 阻害剤：商品名 NORVIR（アボット社）に用いられている。本発明においても、リトナビルは、その製薬上許容される塩、主に種々の酸との塩、好ましくはクエン酸塩として使用することができる。リトナビルは、W0 94/14436 などに開示されている方法などにより合成することができる。

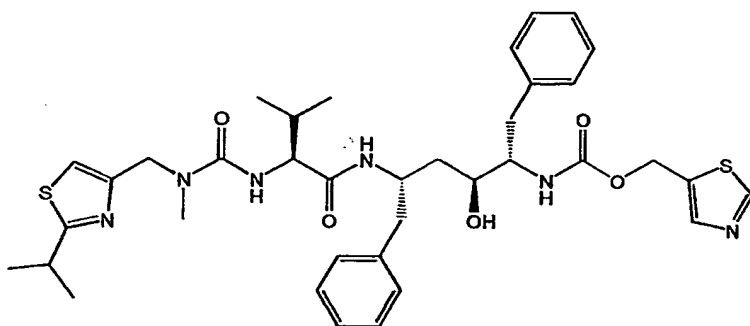
インディナビル (Indinavir) は、式：



で示される化合物で、その化学名は、[1(1S,2R),5(S)]-2,3,5-トリデオキシ-N-(2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシ-1H-インデン-1-イル)-5-[2-{[(1,1-ジメチルエチ

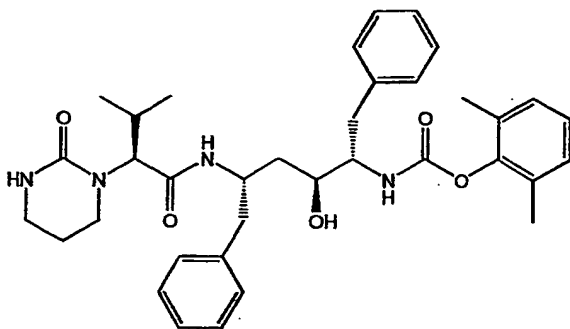
- ル)アミノ]カルボニル}-4-(3-ピリジニルメチル)-1-ピペラジニル]-2-(フェニルメチル)-D-エリスロ-ペントンアミドである。インディナビルは、その硫酸塩 ( $C_{31}H_{41}N_5O_4 \cdot H_2SO_4$  分子量 711.88) として、市販経口投与用の HIV プロテアーゼ阻害剤：商品名 CRIXIVAN (メルク社) に用いられている。本発明においても、インディナビルは、その製薬上許容される塩、主に種々の酸との塩、好ましくは硫酸塩として使用することができる。インディナビルは、EP 541168 および US 5,413,999 に開示されている。

KNI-272 は、式：



- 10 で示される化合物で、その化学名は、(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[(R)-2-(5-イソキノリルオキシアセチル)アミノ-3-メチルチオプロパノイル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミドである。本発明においても、KNI-272 は、その製薬上許容される塩、主に種々の酸との塩として使用することができる。KNI-272 は、EP 574135 に開示されている。

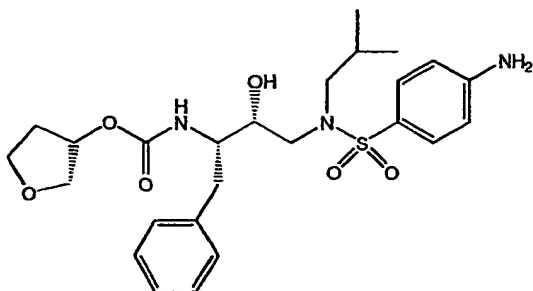
- 15 ロピナヴィア (Lopinavir, ABT-378) は、式：



で示される化合物である。本発明においても、ロピナヴィアは、その製薬上許容

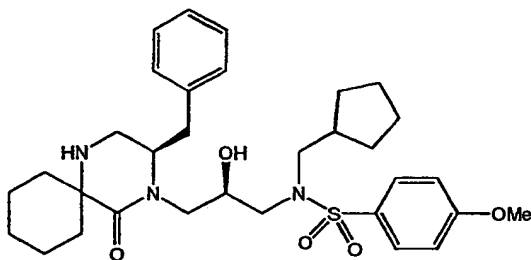
される塩、主に種々の酸との塩として使用することができる。ロピナヴィアは、  
W0 97/21685 に開示されている。

VX-478 は、式：



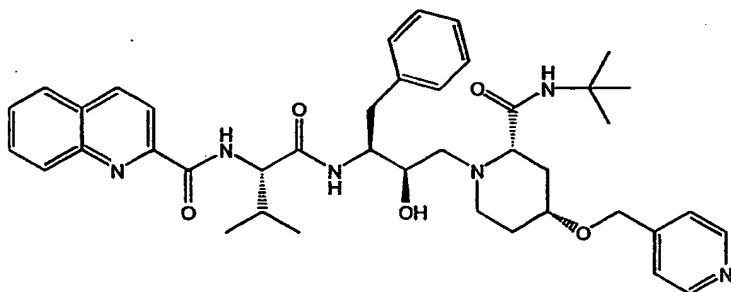
- 5 で示される化合物であり、W0 94/05639 に開示されている。本発明において、VX-478 は、その製薬上許容される塩、主に種々の酸との塩としても使用することができる。

VB-19026 は、式：



- 10 で示される化合物である。VB-19026 は、W0 97/27180 に開示されている。

BILA-2011-B5 は、式：



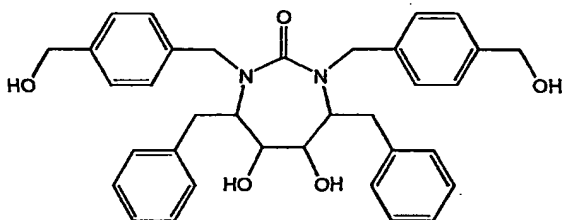
で示される化合物であり、EP 560268 に開示されている。

- A-77003 は、(2S,3R,4S,5S)-2,5-ジ-(N-((N-メチル)-N-((2-ピリジニル)メチル)アミノ)カルボニルバリニルアミノ)-3,4-ジヒドロキシ-1,6-ジフェニル
- 15

ヘキサンである。本発明において、A-77003は、その製薬上許容される塩、主に種々の酸との塩としても使用することができる。A-77003は、US 5,142,056に開示されている。

A-80987は、(2S,3R,5S)-2-(N-(N-((2-ピリジニル)メトキシカルボニル)バリニル)アミノ)-5-(N-(3-ピリジニル)メトキシカルボニル)アミノ)-1,6-ジフェニル-3-ヒドロキシヘキサンである。本発明において、A-80987は、その製薬上許容される塩、主に種々の酸との塩としても使用することができる。A-80987は、US 5,354,866に開示されている。

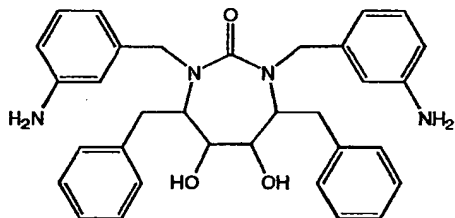
DMP-323は、式：



10

で示される化合物であり、W0 93/07128に開示されている。

XM-450は、式：



で示される化合物であり、W0 93/07128に開示されている。

15

上記の中でも、特に、ジドブジン、ラミブジン、スタブジン、ネビラピン、カブラピリン、ネルフィナビルが好ましい。

これらの抗レトロウイルス活性物質は、式(I)で示される化合物と組み合わせることにより、抗レトロウイルス活性(特に、抗HIV活性)の相乗効果を発揮する。

20

レトロウイルスとは、逆転写酵素を有するウイルスを意味し、例えば、ヒト免疫不全ウイルス（例えば、HIV-1、HIV-2）、ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-I、HTLV-II）、ネコ免疫不全ウイルス（例えば、FIV）、サル免疫不全ウイルス（例えば、SIV）などが挙げられる。

- 5      これらのレトロウイルスは、逆転写酵素、インテグラーゼ、およびプロテアーゼを有しており、各レトロウイルスの有する逆転写酵素、インテグラーゼ、およびプロテアーゼは、その機能が同じであるため、相同性が高い。

したがって、本発明の抗レトロウイルス組成物によって、様々のレトロウイルスの発現を抑えることができ、本発明の抗レトロウイルス組成物を使用し、レト  
10      ロウイルス感染症の治療および予防を行うことができる。

例えば、式（I）で示される化合物によって、ヒト免疫不全ウイルスのインテグラーゼのみならず、他のレトロウイルスのインテグラーゼを阻害することができる。

本発明の抗レトロウイルス組成物は、各々の抗レトロウイルス活性物質などを  
15      単剤で投与する場合と比較して相乗効果が得られるため、非常に有効なレトロウイルス感染症の治療または予防を行うことができる。

具体的には、後記実験例に示すように抗レトロウイルス活性の相乗効果のため、各抗レトロウイルス活性物質は単剤での投与量より減量して投与しても十分に抗レトロウイルス効果を現し、毒性などの副作用は軽減される。

- 20      また、各抗レトロウイルス活性物質を単剤で投与される量と同等の量で投与すれば、薬物耐性レトロウイルスの発現がより良好に抑制され、当然ながら強力かつ有効な治療を行うことができる。

このように、本発明の抗レトロウイルス組成物はレトロウイルス感染症、特にエイズの治療剤および予防剤として非常に有効な医薬組成物である。

- 25      また、レトロウイルスは感染してもすぐには発症せず、潜伏感染を経ることが知られている。本発明の抗レトロウイルス組成物は、このような潜伏感染患者のレトロウイルス感染症の発症の予防剤としても有用である。



本発明は、式 (I) :  $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$  (式中、AおよびBは前記と同意義である。) で示される化合物、および他の 1 種類以上の抗 HIV 活性物質の組み合わせにより相乗効果が得られるところに特徴を有している。

したがって、各々の有効成分を混合して組成物とし単一製剤として投与してもよく、個別製剤として同時に投与してもよい。また、相乗効果が損なわれない程度の時間をおいて各々の有効成分を別々に連続的に投与しても同様の効果が好適に得られる。

本発明の抗レトロウイルス組成物によって治療または予防することができるレトロウイルス感染症の例としては、ヒト免疫不全ウイルス感染症 (例えばエイズ)、成人 T 細胞白血病ウイルス感染症 (例えば、成人 T 細胞白血病) などが挙げられる。また、動物を対象としたレトロウイルス感染症の例としては、ネコ免疫不全ウイルス感染症 (例えばネコエイズ)、サル免疫不全ウイルス感染症 (例えばサルエイズ) などが挙げられる。

また、本発明の抗レトロウイルス組成物は、レトロウイルス感染症 (例えば、エイズ) のみならず、レトロウイルス感染症に伴う症状 (例えば、エイズ関連症候群 (ARC)、進行性全身化リンパ節症 (PGL) のような関連臨床的症状、多発性硬化症のようなエイズ関連神経学的症状) の治療および予防にも有用である。なお、エイズ関連症候群としては、カポジ肉腫、カリニ肺炎、エイズ脳症、カンジタ感染症などが含まれる。

さらに、本発明の抗レトロウイルス組成物は、レトロウイルスによって惹起されたかまたは併発された無症候性感染、初期感染または疾病の処置にも適用可能である。

本発明の抗レトロウイルス組成物を投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも安全に投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、シロップ剤、バツカル剤または舌下剤などの通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、例えば筋肉内投与

などの注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤など、通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができるが、特に経口投与が好ましい。

本発明の抗レトロウイルス組成物は、有効成分の有効量に最終投与剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤および希釈剤などの各種医薬用添加剤を必要に応じて混合して調製することができる。注射剤の場合には適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とすればよい。

具体的には、賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウムもしくは結晶セルロースなど、結合剤としてはメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンもしくはポリビニルピロリドンなど、崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末もしくはラウリル硫酸ナトリウムなど、滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸マグネシウムもしくはマクロゴールなどが挙げられる。坐剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴール、もしくはメチルセルロースなどを用いることができる。また液剤もしくは乳濁性、懸濁性の注射剤として調製する場合には通常使用されている溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤などを適宜添加してもよく、経口投与の場合には矯味剤、芳香剤などを加えてもよい。

本発明の抗レトロウイルス組成物の有効成分としては、式（I）で示される化合物に、他の抗レトロウイルス活性物質のうちいずれか1種のみを選択して配合してもよいし、2種以上を適宜選択して配合してもよい。

式（I）で示される化合物、および他の抗レトロウイルス活性物質を単剤として投与する場合、各有効成分の投与量は、通常、経口では、 $0.05\text{ mg} \sim 3000\text{ mg/日}$ であり、好ましくは、 $0.1\text{ mg} \sim 1000\text{ mg/日}$ 、非経口的には、 $0.01\text{ mg} \sim 1000\text{ mg/日}$ 、好ましくは、 $0.05\text{ mg} \sim 500\text{ mg/日}$ である。上記投与量は、薬剤投与後の血中（または血漿中）のCD4陽性細胞数、ウイルスRNA量などを測定することにより決定することができる。また、当該治療に対する患者の応答性に依存して投与量を設定してもよい。

本発明の抗レトロウイルス組成物を投与する場合、剤型中の各有効成分の配合量は、患者の年齢、体重、疾病の程度、投与経路などを考慮した上で設定することが望ましいが、上記の各抗レトロウイルス活性物質の単剤での投与量の0.1倍～1倍程度の量を適宜組み合わせて配合すればよい。

- 5     したがって、本発明の抗レトロウイルス組成物として、式(I)で示される化合物、および他の抗レトロウイルス活性物質を配合して投与する場合には、各有効成分がそれぞれ、経口投与では0.005mg～3000mg/日、好ましくは0.01mg～1000mg/日、非経口的には0.001mg～1000mg/日、好ましくは0.005mg～500mg/日となるように配合して投与する
- 10    るのが好ましい。これを1日1回～数回に分けて投与すればよい。

また、個別製剤として同時または連続して投与する時も、上記と同様に製剤化し、投与すればよい。

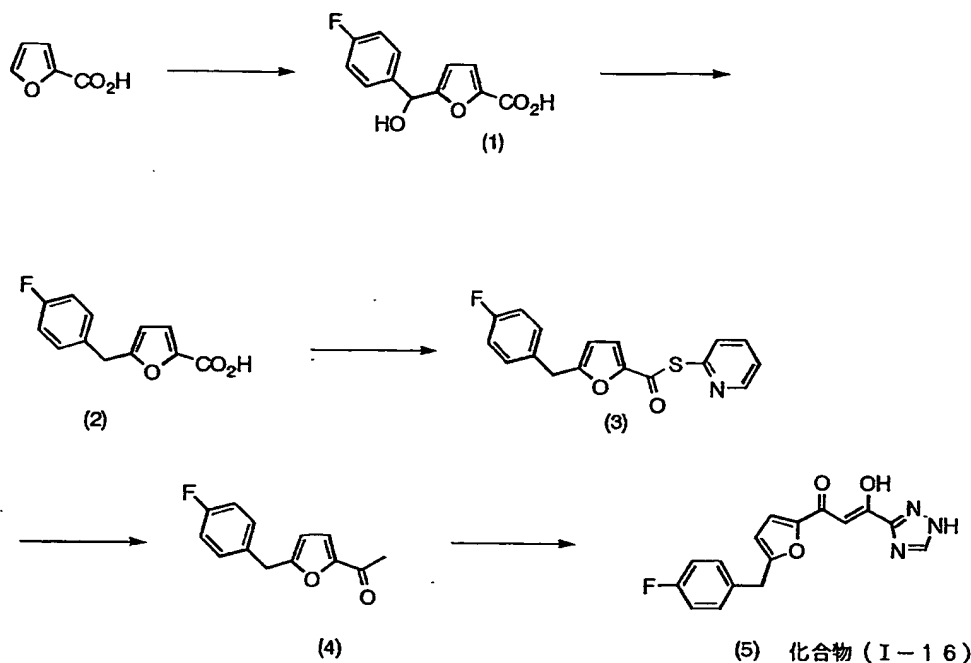
#### 実施例

- 15    以下に本発明の参考例(式(I)で示される化合物の製造例、式(I)で示される化合物の抗ヒト免疫不全ウイルス活性)および実施例を示して、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

式(I)で示される化合物は、PCT/JP99/07101に記載されている製造法に従って製造することができる。

20

製造例1   1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン   化合物(I-16)



(1) 2-フランカルボン酸 (5.6 g, 50 mmol) を文献 (Tetrahedron Letters, 1979, 5, p469) 記載の方法に準じて 4-フルオロベンズアルデヒド (6.8 g, 55 mmol) と反応させた。後処理で得られた粗結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し、5-[[1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ]メチル]-フラン-2-カルボン酸 (8.1 g, 収率 : 69 %) を得た。融点 : 139-140 °C (分解)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.88(1H, s), 6.28(1H, d, J=3.6Hz), 7.07(2H, t, J=8.7Hz), 7.25(1H, d, J=3.6Hz), 7.39-7.44(2H, m).

(2) 上記化合物 (4.72 g, 20 mmol) を文献 (Tetrahedron, 1995, 51, p11043) 記載の方法に準じ、トリメチルクロロシラン (10.8 g, 100 mmol) とヨウ化ナトリウム (15 g, 100 mmol) で還元して、5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-カルボン酸 (3.52 g, 収率 : 80 %) を結晶として得た。

NMR(d<sub>4</sub>-DMSO) δ : 4.05(2H, s), 6.31(1H, d, J=3.3Hz), 7.12-7.18(3H, m), 7.27-7.32(2H, m), 12.9(1H, brs).

(3) 上記化合物 (3.52 g, 16 mmol) を文献 (Bull.Chem.Soc.Japan., 1974, 47, p1777) 記載の方法に準じ、ジピリジルジスルフィド (4.2 g, 19.2 mmol) とトリフェニルホスフィン (5.04 g, 19.2 mmol) を反応させることにより、5-(4-フルオロベ

ンジル)-フラン-2-カルボン酸 2-ピリジルチオエステル (3.7 g, 収率 : 77 %) を得た。融点 : 88-89 °C

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.04(2H, s), 6.15(1H, d, J=3.3Hz), 7.03(2H, t, J=8.7Hz), 7.22(1H, d, J=3.3Hz), 7.22-7.26(2H, m), 7.29-7.34(1H, m), 7.70-7.79(2H, m), 8.63-8.66(1H, m).

- (4) 上記化合物 (3.7 g, 12.4 mmol) を文献 (Bull.Chem.Soc.Japan., 1974, 47, p1777) 記載の方法に準じ、メチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (1 M, 14 ml) と反応させることにより、油状物として 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)-フラン (2.7 g) を定量的に得た。
- 10 NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.43(3H, s), 4.01(2H, s), 6.10(1H, d, J=3.6Hz), 7.01(2H, t, J=9.0Hz), 7.10(1H, d, J=3.6Hz), 7.18-7.23(2H, m).

- (5) 上記化合物 (1.31 g, 6 mmol) の THF(18 ml) 溶液を冷却し、リチウムビストリメチルシリルアミド THF (1 M) 溶液 (7.8 ml, 7.8 mmol) を -70 ~ 65 °C を保ちながら滴下した。次いで反応液を徐々に -10 °C まで温め、再び -70 °C に冷却し、
- 15 1-トリチル-1H-[1,2,4-トリアゾール]-3-カルボン酸 エチルエステル (2.99 g, 7.8 mmol) の THF(30 ml) 溶液を滴下した。反応液を徐々に室温に戻し、さらに 1.5 時間攪拌した。反応液を過剰の塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物にジオキサン (75 ml) と 1 mol/dm<sup>3</sup> HCl(20 ml) を加え、80 °C で 0.5 時間加熱、攪拌した。次いで減圧下、
- 20 ジオキサンを留去し、残留物を酢酸エチル - 水に分配した。酢酸エチル層を水洗、乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエーテルに溶解し、1 mol/dm<sup>3</sup> NaOH(6 ml) で 3 回抽出した。アルカリ抽出液をエーテルで 2 回洗浄後、1 mol/dm<sup>3</sup> HCl で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、得られた粗結晶を少量の酢酸エチルで洗浄後、酢酸エチルから再結晶することにより
- 25 標題化合物 (1.15 g, 収率 : 61 %) を得た。融点 : 183-185 °C

元素分析 : C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として

計算値 (%) : C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06.

分析値 (%): C, 61.22; H, 3.72; N, 13.41; F, 6.03.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 4.15(2H, s), 6.47(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 6.93(1H, s), 7.17(2H, t,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.31-7.37(2H, m), 7.50(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 8.70(1H, brs).

## 5 製造例 2 ~ 5 1

上記同様にして、化合物(I-1)~(I-15)、(I-17)~(I-51)を製造した。各化合物の物理データを以下に記載する。

化合物(I-1)

融点 : 203-206 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

## 10 元素分析 : $C_{11}H_{11}FN_3O_3$ として

計算値 (%): C, 57.51; H, 3.86; N, 22.35; F, 6.06.

分析値 (%): C, 57.10; H, 3.89; N, 22.23; F, 5.79.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 5.39(2H, s), 6.92(1H, s), 7.17-7.41(4H, m), 8.14(1H, s), 8.66(1H, brs), 8.76(1H, s), 14.3(1H, brs).

## 15 化合物(I-2)

融点 : 187-191 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{11}H_{11}FN_3O_3$  として

計算値 (%): C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06.

分析値 (%): C, 61.08; H, 3.87; N, 13.72; F, 6.08.

## 20 NMR( $d_6$ -DMSO) $\delta$ : 3.81(2H, s), 6.97(1H, s), 7.14(2H, t, $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.30-7.35(2H, m), 7.45(1H, s), 7.92(1H, s), 8.75(1H, brs).

化合物(I-3)

融点 : 121-123 °C 再結晶溶媒 : エーテル

元素分析 :  $C_{11}H_{11}FN_3O_3$  として

## 25 計算値 (%): C, 57.33; H, 3.53; N, 17.83; F, 6.04.

分析値 (%): C, 57.25; H, 3.58; N, 17.53; F, 5.81.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 4.16(2H, s), 6.51(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.05(1H, s), 7.18(2H, t,

$J=8.7\text{Hz}$ ), 7.32-7.38(2H, m), 7.65(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ).

化合物(I-4)

融点 : 144-147 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$  として

5 計算値 (%): C, 56.52; H, 3.67; N, 13.18; S, 10.06.

分析値 (%): C, 56.85; H, 3.71; N, 13.56; S, 9.48.

NMR( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  : 6.97(1H, s), 7.12(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.30-7.44(5H, m), 7.65(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.74(1H, brs).

化合物(I-5)

10 融点 : 207-210 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1.2 \text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%): C, 49.10; H, 3.68; N, 11.45; S, 8.74.

分析値 (%): C, 48.84; H, 3.68; N, 11.67; S, 9.05.

NMR( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  : 7.02(1H, s), 7.62-7.86(5H, m), 8.02-8.08(2H, m), 8.82(1H, brs).

15

化合物(I-6)

融点 : 72-73 °C 再結晶溶媒 : エーテル

元素分析 :  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%): C, 58.75; H, 5.88; N, 15.81.

20 分析値 (%): C, 58.10; H, 5.65; N, 15.81.

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.96(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.35-1.42(2H, m), 1.65-1.75(2H, m), 2.74(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.25(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.12(1H, s), 7.29(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.44(1H, s).

化合物(I-7)

25 融点 : 185-187 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%): C, 57.41; H, 3.79; N, 12.55; F, 5.68; S, 9.58.

分析値 (%): C, 57.58; H, 3.82; N, 12.77; F, 5.49; S, 9.31.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 4.25(2H, s), 7.04-7.40(6H, m), 7.98(1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 8.77(1H, brs), 13.8(1H, brs)

化合物(I-8)

5 融点: 124-125 °C 再結晶溶媒: エーテル-ヘキサン

元素分析:  $C_{11}H_{11}N_4O_3$  として

計算値 (%): C, 54.96; H, 5.38; N, 21.36.

分析値 (%): C, 55.02; H, 5.43; N, 21.09.

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.95(3H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 1.37-1.45(2H, m), 1.65-1.73(2H, m),  
10 2.76(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.30(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.23(1H, s), 7.39(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ).

化合物(I-9)

融点: 176-179 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル

元素分析:  $C_{11}H_{11}FN_3O_3$  として

15 計算値 (%): C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06.

分析値 (%): C, 61.19; H, 3.81; N, 13.52; F, 6.19.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 4.03(2H, s), 6.62(1H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 6.90(1H, s), 7.15(2H, t,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.29-7.34(2H, m), 8.60(1H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 8.67(1H, brs).

化合物(I-10)

20 融点: 180-183 °C

元素分析:  $C_{16}H_{13}FN_4O_3 \cdot 0.2 H_2O$  として

計算値 (%): C, 60.83; H, 4.28; N, 17.74; F, 6.01.

分析値 (%): C, 60.61; H, 4.24; N, 17.61; F, 5.82.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3.97(2H, s), 6.04(1H, s), 6.89(1H, s), 7.01-7.18(6H, m),  
25 8.72(1H, brs).

化合物(I-11)

融点: 171-174 °C 再結晶溶媒: エーテル



元素分析 :  $C_{11}H_{11}FN_3O_3$  として

計算値 (%): C, 57.33; H, 3.53; N, 17.86; F, 6.05.

分析値 (%): C, 57.05; H, 3.61; N, 17.74; F, 5.82.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 4.24(2H, s), 6.70(1H, d,  $J=1.8$ Hz), 7.09(1H, s), 7.10-7.17(2H,  
5 m), 7.32-7.37(2H, m), 8.04(1H, d,  $J=1.8$ Hz).

化合物(I-12)

融点 : 221-223 °C 再結晶溶媒 : エーテル

元素分析 :  $C_{11}H_{11}FN_3O_3$  として

計算値 (%): C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06.

10 分析値 (%): C, 61.04; H, 3.98; N, 13.28; F, 5.87.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 4.23(2H, s), 6.65(1H, d,  $J=1.8$ Hz), 7.03(1H, s), 7.10-7.16(2H,  
m), 7.31-7.36(2H, m), 7.97(1H, d,  $J=1.8$ Hz), 8.74(1H, brs), 14.7(1H, brs).

化合物(I-13)

融点 : 217-220 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

15 元素分析 :  $C_{11}H_{11}FN_3O_3$  として

計算値 (%): C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06.

分析値 (%): C, 61.19; H, 4.04; N, 13.16; F, 5.90.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 4.02(2H, s), 6.93(1H, s), 7.09(2H, t,  $J=9.0$ Hz), 7.25-7.31(2H,  
m), 7.56(1H, s), 8.66(1H, brs), 8.80(1H, s).

20 化合物(I-14)

融点 : 195-197 °C 再結晶溶媒 : エーテル

元素分析 :  $C_{11}H_{11}FN_3O_3$  として

計算値 (%): C, 53.50; H, 3.53; N, 26.74; F, 6.04.

分析値 (%): C, 53.65; H, 3.53; N, 26.71; F, 5.92.

25 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 5.79(2H, s), 7.12-7.26(5H, m), 7.47(1H, d,  $J=2.1$ Hz), 7.74(1H,  
d,  $J=2.1$ Hz).

化合物(I-15)

融点 : 189-191℃

元素分析 :  $C_{14}H_{17}FN_4O$ , 0.2  $C_4H_4O$ , として

計算値 (%): C, 60.38; H, 5.01; N, 14.98; F, 5.04.

分析値 (%): C, 60.53; H, 4.79; N, 14.71; F, 5.05.

- 5 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 3.20(3H, s), 5.20(2H, s), 6.68(1H, s), 6.88(1H, s), 7.02-7.25(2H, m), 7.32-7.42(2H, m), 8.05(1H, brs), 8.75(1H, brs).

化合物(I-17)

融点 : 210-211 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム

元素分析 :  $C_{11}H_{11}FN_4O$ , として

- 10 計算値 (%): C, 64.40; H, 5.40; N, 15.81; F, 5.36.

分析値 (%): C, 64.28; H, 5.37; N, 15.61; F, 5.23.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 0.81(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.60-1.82(2H, m), 3.68-3.96(2H, m), 4.05(2H, s), 6.57(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 6.80-7.36(4H, m), 7.91(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.57(1H, brs).

- 15 化合物(I-18)

融点 : 166-168 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{13}H_{14}F_2N_4O$ , として

計算値 (%): C, 65.71; H, 4.32; N, 13.33; F, 9.04.

分析値 (%): C, 65.82; H, 4.33; N, 13.03; F, 8.78.

- 20 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 4.03(2H, s), 5.10(2H, s), 6.65(1H, s), 6.84(1H, s), 7.00-7.40(8H, m), 8.04(1H, s), 8.58(1H, brs).

化合物(I-19)

融点 : 210-213 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析 :  $C_{11}H_{13}FN_4O$ , 0.2  $H_2O$ , 0.2  $C_2H_4O$  として

- 25 計算値 (%): C, 60.59; H, 4.53; N, 17.23; F, 5.84.

分析値 (%): C, 60.62; H, 4.45; N, 16.95; F, 5.69.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 4.07(2H, s), 6.59(1H, s), 6.87(1H, s), 7.02-7.11(2H, m),

7.16-7.30(2H, m), 7.83(1H, s), 8.70(1H, brs), 11.5(1H, s), 14.6(1H, brs).

化合物(I-20)

融点 : 150-153 °C 再結晶溶媒 : エーテル

元素分析 :  $C_{11}H_{11}FN_4O_3$  として

5 計算値 (%): C, 57.33; H, 3.53; N, 17.83; F, 6.04.

分析値 (%): C, 57.29; H, 3.72; N, 17.74; F, 5.84.

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.40(2H, s), 6.75(1H, d,  $J=2.1$ Hz), 6.99(2H, t,  $J=8.7$ Hz), 7.01(1H, s), 7.24-7.29(2H, m), 7.39(1H, d,  $J=2.1$ Hz).

化合物(I-21)

10 融点 : 178-181 °C 再結晶溶媒 : エーテル

元素分析 :  $C_{11}H_{11}N_4O_4S$  として

計算値 (%): C, 58.79; H, 4.26; N, 15.58; S, 7.13.

分析値 (%): C, 59.24; H, 4.37; N, 15.75; S, 6.61.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 2.81-2.98(4H, m), 7.11-7.30(7H, m), 7.68-7.73(2H, m),

15 7.80-7.86(1H, m), 8.07-7.10(2H, m), 8.64(1H, d,  $J=2.4$ Hz),

化合物(I-22)

融点 : 228-230 °C 再結晶溶媒 : エーテル

元素分析 :  $C_{11}H_{11}N_4O_4$  0.16  $C_7H_4O_2$  として

計算値 (%): C, 61.46; H, 4.94; N, 21.96.

20 分析値 (%): C, 61.74; H, 4.88; N, 21.67.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 2.84-3.02(4H, m), 6.74(1H, m), 7.04(1H, s), 7.17-7.32(5H, m),

7.96(1H, m), 11.6(1H, brs).

化合物(I-23)

融点 : 215-218 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム

25 元素分析 :  $C_{11}H_{11}N_4O_4$  として

計算値 (%): C, 62.63; H, 4.43; N, 15.38.

分析値 (%): C, 62.29; H, 4.69; N, 15.11.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 5.19(2H, s), 6.25(1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 6.90(1H, s), 7.30-7.43(5H, m), 7.72(1H, s), 8.12-8.22(2H, m), 8.62(1H, brs).

化合物(I-24)

融点: 226-228 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン

- 5 元素分析:  $C_{11}H_{11}N_4O_4$  0.1  $C_4H_8O_4$  として

計算値 (%): C, 62.44; H, 4.54; N, 15.01.

分析値 (%): C, 62.06; H, 4.61; N, 14.82.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 5.19(2H, s), 6.25(1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 6.90(1H, s), 7.28-7.44(5H, m), 7.72(1H, s), 8.12-8.20(2H, m), 8.63(1H, brs).

- 10 化合物(I-25)

融点: 170-177 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル

元素分析:  $C_{11}H_{11}FN_3O_4$  0.1  $H_2O$  として

計算値 (%): C, 60.99; H, 3.90; N, 13.34; F, 6.03.

分析値 (%): C, 61.01; H, 4.07; N, 13.47; F, 5.99.

- 15 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 4.41(2H, s), 6.92(1H, s), 7.04(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.14(2H, t,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.28-7.33(2H, m), 7.72(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.70(1H, brs).

化合物(I-26)

融点: 168-170 °C

元素分析:  $C_{11}H_{11}FN_3O_4$  0.6  $H_2O$  として

- 20 計算値 (%): C, 53.75; H, 3.79; N, 20.90; F, 5.67.

分析値 (%): C, 53.83; H, 3.73; N, 21.20; F, 5.50.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 5.20(2H, s), 6.68(1H, dd,  $J=3.0$ ,  $1.8\text{Hz}$ ), 6.96(1H, s), 7.02-7.08(1H, s), 7.16-7.26(2H, m), 7.34-7.44(2H, m), 8.02-8.08(1H, m).

化合物(I-27)

- 25 融点: 190-195 °C 再結晶溶媒: エーテル

元素分析:  $C_{10}H_{11}FN_3O_4S$  として

計算値 (%): C, 63.31; H, 3.72; N, 11.08; F, 5.01; S, 8.45.

分析値 (%): C, 63.08; H, 3.82; N, 11.28; F, 4.84; S, 8.46.

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.53(2H, s), 7.01(2H, t, J=8.7Hz), 7.11(1H, s), 7.26-7.48(4H, m), 7.75(1H, d, J=7.8Hz), 8.10(1H, d, J=7.5Hz), 8.43(1H, brs).

化合物(I-28)

5 融点 : 122-124 °C 再結晶溶媒 : エーテル-ヘキサン

元素分析 : C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 0.25 H<sub>2</sub>O として

計算値 (%): C, 65.30; H, 3.97; N, 11.42; F, 5.16.

分析値 (%): C, 65.50; H, 3.99; N, 11.24; F, 4.99.

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.54(2H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.26(1H, s), 7.34-7.41(4H, m),

10 7.47-7.50(1H, m), 7.96-7.99(1H, m), 8.38(1H, s).

化合物(I-29)

融点 : 264-265 °C

元素分析 : C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 0.3 H<sub>2</sub>O として

計算値 (%): C, 59.40; H, 4.28; N, 16.30.

15 分析値 (%): C, 59.21; H, 4.30; N, 16.20.

NMR(d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 5.63(2H, s), 6.95(1H, s), 7.16-7.40(6H, m), 8.27(1H, d, J=1.8Hz), 8.69(1H, brs), 12.8(1H, brs).

化合物(I-30)

融点 : 204-206 °C

20 元素分析 : C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> として

計算値 (%): C, 62.29; H, 4.95; N, 15.29.

分析値 (%): C, 61.94; H, 5.03; N, 15.02.

NMR(d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 1.24(3H, t, J=7.2Hz), 4.20(2H, q, J=7.2Hz), 5.61(2H, s), 6.97(1H, s), 7.12-7.42(6H, m), 8.32(1H, s), 8.77(1H, s).

25 化合物(I-31)

融点 : 238-240 °C

元素分析 : C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 0.4H<sub>2</sub>O として

計算値 (%): C, 62.30; H, 4.91; N, 14.53.

分析値 (%): C, 62.18; H, 4.74; N, 14.53.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3.64(3H, s), 5.42(2H, s), 6.36(1H, d,  $J=15.9$ Hz), 6.95(1H, s), 7.02-7.58(7H, m), 8.17(1H, s), 8.76(1H, s).

5 化合物(I-32)

融点 : 170-173 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{11}H_{13}FN_4O$ , 0.2 HCl として

計算値 (%): C, 60.13; H, 4.16; N, 17.53; F, 5.94.

分析値 (%): C, 60.21; H, 4.12; N, 17.41; F, 5.62.

10 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 5.65(2H, s), 6.30-6.36(1H, m), 6.94(1H, m), 7.04-7.50(6H, m), 8.65(1H, brs).

化合物(I-33)

融点 : 147-150 °C

元素分析 :  $C_{11}H_{11}FN_4O$ , 0.2  $H_2O$  として

15 計算値 (%): C, 56.85; H, 3.94; N, 22.10; F, 6.00.

分析値 (%): C, 56.68; H, 4.02; N, 22.47; F, 5.72.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 5.65(2H, s), 6.37(1H, dd,  $J=3.0, 2.7$ Hz), 7.05-7.20(5H, m), 7.47-7.58(2H, m).

化合物(I-34)

20 融点 : 258-264 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム

元素分析 :  $C_{11}H_{11}N_4O_4S$  として

計算値 (%): C, 52.32; H, 3.51; N, 16.27; S, 9.31.

分析値 (%): C, 52.26; H, 3.60; N, 16.05; S, 9.22.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 6.85(1H, m), 7.03(1H, s), 7.53(1H, m), 7.67-7.74(2H, m),

25 7.78-7.84(1H, m), 8.08-8.15(2H, m), 8.37(1H, m), 8.65(1H, brs).

化合物(I-35)

融点 : 164-168 °C 再結晶溶媒 : エーテル-ヘキサン

元素分析 :  $C_{11}H_{13}FN_4O_3$  0.2  $C_4H_{10}O$  として

計算値 (%): C, 62.72; H, 3.99; N, 14.78; F, 5.01.

分析値 (%): C, 62.43; H, 3.74; N, 14.74; F, 4.76.

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.53(2H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.26(1H, s), 7.34-7.41(4H, m),

5 7.49-7.52(1H, m), 7.95-7.98(1H, m).

化合物(I-36)

融点 : 181-183 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム

元素分析 :  $C_{11}H_{11}N_4O_3$  0.25  $H_2O$  として

計算値 (%): C, 65.04; H, 4.17; N, 15.97.

10 分析値 (%): C, 65.02; H, 3.96; N, 16.10.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 4.61(2H, s), 7.17(1H, s), 7.26-7.47(7H, m), 7.68-7.70(1H, m),

7.95-7.98(1H, m).

化合物(I-37)

融点 : 178-180 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

15 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.19(3H, t,  $J=7.6$ Hz), 2.73(2H, qd,  $J=7.6$ , 1.2Hz), 6.96-7.04(2H, m), 7.48-7.78(3H, m), 7.90-8.02(3H, m).

化合物(I-38)

融点 : 216-217 °C

元素分析 :  $C_{11}H_{11}N_4O_3$  0.05  $CHCl_3$  0.2  $H_2O$  として

20 計算値 (%): C, 63.44; H, 4.79; N, 18.44.

分析値 (%): C, 63.47; H, 4.79; N, 18.39.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 5.20(2H, s), 6.60-6.62(1H, m), 6.84(1H, s), 7.00-7.02(1H, m),

7.29-7.40(5H, m), 7.92-7.93(1H, m), 8.69(1H, brs), 14.6(1H, brs).

化合物(I-39)

25 融点 : 178-180 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン-エーテル

元素分析 :  $C_{11}H_{11}N_4O_4$  として

計算値 (%): C, 59.84; H, 5.02; N, 18.36.

分析値 (%): C, 59.38; H, 5.07; N, 18.03.

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.50-2.70(2H, m), 2.75-2.88(2H, m), 3.72(3H, s), 5.10(2H, s), 6.48(1H, s), 6.95(1H, s), 7.02-7.10(2H, m), 7.28-7.48(4H, s).

化合物(I-40)

5 融点: 223-225 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub> 0.1 C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sub>1</sub> として

計算値 (%): C, 60.03; H, 4.62; N, 18.04.

分析値 (%): C, 60.26; H, 4.57; N, 17.91.

NMR(d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 3.66(3H, s), 5.48(2H, s), 6.49(1H, d, J=15.6Hz), 7.08(1H, s), 7.10-7.60(7H, m), 8.30(1H, s).

化合物(I-41)

融点: 85-90 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル

NMR(d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 1.36(3H, t, J=6.9Hz), 4.30(2H, q, J=6.9Hz), 5.62(2H, s), 7.04(1H, s), 7.16-7.62(5H, m).

15 化合物(I-42)

融点: 118-120 °C 再結晶溶媒: エーテル-ヘキサン-酢酸エチル

元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub> 0.2 C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sub>1</sub> として

計算値 (%): C, 64.44; H, 6.17; N, 18.98.

分析値 (%): C, 64.60; H, 6.02; N, 18.97.

20 NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.91(3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.44(2H, m), 1.52-1.68(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.2Hz), 5.09(2H, s), 6.50(1H, s), 7.04-7.10(2H, m), 7.30-7.50(3H, m).

化合物(I-43)

融点: 156-158 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン

25 元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub> 0.1 C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sub>1</sub> として

計算値 (%): C, 63.84; H, 5.77; N, 20.23.

分析値 (%): C, 63.93; H, 5.76; N, 20.23.



NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 0.89(3H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 1.42-1.60(2H, m), 2.42(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 5.23(2H, s), 6.47(1H, s), 6.95(1H, s), 7.10-7.18(2H, m), 7.26-7.40(3H, m), 7.99(1H, s).

化合物(I-44)

5 融点 : 188-189 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{11}H_{13}N_3O_3 \cdot 0.2 H_2O$  として

計算値 (%) : C, 60.27; H, 4.52; N, 23.43.

分析値 (%) : C, 60.39; H, 4.51; N, 23.39.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 5.22(2H, s), 6.68-6.69(1H, m), 6.97(1H, s), 7.05(1H, m),

10 7.31-7.40(5H, m), 8.06(1H, m).

化合物(I-45)

融点 : 203-204 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル

元素分析 :  $C_{14}H_{11}N_3O_4 \cdot S \cdot 0.75 H_2O$  として

計算値 (%) : C, 46.86; H, 3.51; N, 19.52; F, 8.94.

15 分析値 (%) : C, 47.22; H, 3.48; N, 19.32; F, 8.95.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 6.89-6.92(1H, m), 7.21(1H, s), 7.56-7.57(1H, m), 7.68-7.73(2H, m), 7.80-7.84(1H, m), 8.12-8.15(2H, m), 8.52-8.53(1H, m).

化合物(I-46)

融点 : 84-85 °C 再結晶溶媒 : エーテル-ヘキサン

20 元素分析 :  $C_{11}H_{11}FNO_3 \cdot 0.2H_2O$  として

計算値 (%) : C, 69.80; H, 4.44; N, 4.28; F, 5.81.

分析値 (%) : C, 69.76; H, 4.34; N, 4.34; F, 5.73.

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.06(2H, s), 6.16(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.03(2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.30(3H, m), 7.32(1H, s), 7.40-7.48(1H, m), 7.87(1H, dt,  $J=1.5, 7.5\text{Hz}$ ),

25 8.11(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.68-8.74(1H, m).

化合物(I-47)

融点 : 77-80 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-クロロホルム

元素分析 :  $C_{18}H_{13}FNO_3 \cdot 0.2H_2O \cdot 0.2C_2H_5O \cdot 0.03CHCl_3$  として

計算値 (%): C, 64.78; H, 4.34; N, 8.02; F, 5.44.

分析値 (%): C, 65.04; H, 4.04; N, 7.77; F, 5.56.

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.07(2H, s), 6.18(1H, d,  $J=3.2Hz$ ), 7.03(2H, t,  $J=8.8Hz$ ),

5 7.18-7.22(3H, m), 7.39(1H, s), 7.39(1H, t,  $J=4.8Hz$ ), 8.92(2H, d,  $J=4.8Hz$ ).

化合物(I-48)

融点 : 196-198 °C 再結晶溶媒 : イソプロピルエーテル

元素分析 :  $C_{10}H_{11}FNO_3 \cdot 0.2H_2O$  として

計算値 (%): C, 64.76; H, 3.91; N, 3.78; F, 5.12.

10 分析値 (%): C, 64.95; H, 3.73; N, 3.93; F, 4.99.

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.08(2H, s), 6.18(1H, d,  $J=3.6Hz$ ), 7.03(2H, t,  $J=9.0Hz$ ),

7.20-7.32(3H, m), 7.37(1H, s), 8.20(1H, d,  $J=8.4Hz$ ), 8.51(1H, dd,  $J=8.4, 1.8Hz$ ),

9.34(1H, brs).

化合物(I-49)

15 元素分析 :  $C_{10}H_{11}FNO_3$  として

融点 : 208-210 °C 再結晶溶媒 : イソプロピルエーテル

計算値 (%): C, 65.40; H, 3.84; N, 3.81; F, 5.17.

分析値 (%): C, 65.14; H, 3.79; N, 3.90; F, 4.95.

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.09(2H, s), 6.25(1H, d,  $J=3.6Hz$ ), 7.03(2H, t,  $J=8.4Hz$ ),

20 7.21-7.32(3H, m), 7.65(1H, s), 7.96-8.02(1H, m), 8.56(1H, brs), 8.85(1H, d,  $J=5.1Hz$ ).

化合物(I-50)

融点 : 108-109 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル

元素分析 :  $C_{11}H_{11}FN_2O_3$  として

25 計算値 (%): C, 66.66; H, 4.04; N, 8.64; F, 5.86.

分析値 (%): C, 66.64; H, 3.96; N, 8.66; F, 5.59.

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 4.19(2H, s), 7.02-7.07(2H, m), 7.26-7.34(3H, m), 7.45-7.48(1H,

m), 7.80(1H, s), 7.86-7.91(1H, m), 8.12(1H, d, J=7.8Hz), 8.72(1H, d, J=4.5Hz).

化合物(I-51)

融点 : 97-100 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-イソプロピルエーテル

元素分析 : C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 0.4H<sub>2</sub>O として

5 計算値 (%): C, 61.41; H, 3.88; N, 12.64; F, 5.71.

分析値 (%): C, 61.76; H, 3.58; N, 12.21; F, 5.84.

NMR(d<sub>1</sub>-DMSO) δ : 4.28(2H, s), 7.15-7.21(3H, m), 7.36-7.40(2H, m), 7.64(1H, brs), 8.11(1H, brs), 8.98-9.02(2H, m).

#### 10 参考例 1

式 : A - C (=O) - CH = C (OH) - B (式中、AおよびBは前記と同意義である。) で示される化合物の各レトロウイルスのインテグラーゼに対する阻害活性を記載する。

本発明に使用される化合物の HIV-1 インテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッ

15 セイ法に基づき調べた。

##### (1) DNA 溶液の調製

アマシャムファルマシア社により合成された以下の各DNAを、KTE バッファ一液(組成 : 100mM KCl, 1mM EDTA, 10mM Tris-塩酸 (pH 7.6)) に溶解させることにより、基質 DNA 溶液 (2pmol/μl) 及びターゲット DNA 溶液(5pmol/μl)

20 を調製した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。

##### (基質 DNA 配列)

5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

25 (ターゲット DNA 配列)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

(2) 阻害率 ( $IC_{50}$  値) の測定

Streptavidin (Vector Laboratories 社製) を 0.1M 炭酸バッファー液 (組成: 90mM  $Na_2CO_3$ , 10mM  $NaHCO_3$ ) に溶かし、濃度を  $40\mu g/ml$  にした。この溶液、  
各  $50\mu l$  をイムノプレート (NUNC 社製) のウエルに加え、 $4^\circ C$  で一夜静置、吸  
5 着させた。次に各ウエルをリン酸バッファー (組成: 13.7mM NaCl, 0.27mM KCl, 0.43mM  $Na_2HPO_4$ , 0.14mM  $KH_2PO_4$ ) で 2 回洗浄後、1% スキムミルクを含む  
リン酸バッファー  $300\mu l$  を加え、30 分間ブロッキングした。さらに各ウエル  
をリン酸バッファーで 2 回洗浄後、基質 DNA 溶液 ( $2pmol/\mu l$ )  $50\mu l$  を加え、  
振盪下、室温で 30 分間吸着させた後、リン酸バッファーで 2 回、次いで蒸留水  
10 で 1 回洗浄した。

次に上記方法で調製した各ウエルに、バッファー (組成: 150mM MOPS (pH7.2), 75mM  $MnCl_2$ , 50mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol,  $500\mu g/ml$  bovine serum albumin-fraction V)  $12\mu l$ 、ターゲット DNA ( $5pmol/\mu l$ )  $1\mu l$  及び蒸留水  $32\mu l$  から調製した反応溶液  $45\mu l$  を加えた。さらに各ウエルに被検化合物の DMSO  
15 溶液  $6\mu l$  を加え、ポジティブコントロール(PC)としてのウエルには、DMSO  $6\mu l$  を加える。次にインテグラーゼ溶液 ( $30pmol$ )  $9\mu l$  を加え、良く混合した。  
ネガティブコントロール (NC) としてのウエルには、希釈液 (組成: 20mM MOPS (pH7.2), 400mM potassium glutamate, 1mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1mM DTT, 4M urea)  $9\mu l$  を加えた。

20 各プレート を  $30^\circ C$  で 1 時間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッ  
ファーで 2 回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン  
抗体 (ヒツジ Fab フラグメント: ベーリンガー社製) を  $100\mu l$  加え、 $30^\circ C$   
で 1 時間結合させた後、0.05% Tween20 を含むリン酸バッファーで 2 回、リン  
酸バッファーで 1 回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッ  
25 ファー (組成: 10mM パラニトロフェニルホスフェート (Vector Laboratories 社  
製), 5mM  $MgCl_2$ , 100mM NaCl, 100mM Tris-塩酸 (pH 9.5)) を  $150\mu l$  加えて  
 $30^\circ C$  で 2 時間反応させ、1N NaOH 溶液  $50\mu l$  を加え反応を止めた後、各ウエ

ルの吸光度 (OD405nm) を測定し、以下の計算式に従い阻害率を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

C abs. ; 化合物のウエルの吸光度

NC abs. : NC の吸光度

5 PC abs. : PC の吸光度

次にIC<sub>50</sub>値は、上記の阻害率を用いて以下の計算式で求められる。すなわち阻害率 50 %をはさむ2点の濃度において、x µg/mlの濃度で阻害率 X %、y µg/mlの濃度で阻害率 Y %をそれぞれ示す時、 $IC_{50} (\mu g/ml) = x - \{(X-50)(x-y)/(X-Y)\}$  となる。

10 阻害率 50 %に相当する化合物濃度 (IC<sub>50</sub>) を以下の表 1 に示す。なお、表中の化合物 No.は上記製造例の化合物 No.を示す。

表 1

| 化合物 No. | IC <sub>50</sub> (µg/ml) |
|---------|--------------------------|
| I-3     | 0.40                     |
| I-11    | 0.42                     |
| I-12    | 0.43                     |
| I-16    | 0.53                     |
| I-17    | 1.6                      |
| I-19    | 0.63                     |
| I-20    | 0.32                     |
| I-21    | 0.54                     |
| I-22    | 0.59                     |
| I-25    | 0.48                     |
| I-29    | 1.0                      |
| I-46    | 0.44                     |
| I-47    | 0.35                     |
| I-50    | 0.40                     |
| I-51    | 0.48                     |

本発明に使用される化合物および抗レトロウイルス活性物質の HIV-1、HIV-2、  
15 SIVmac、および SIVagm のインテグラーゼに対する阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

(1) Molt-4細胞 (2×10<sup>4</sup>細胞) に、HIV-1 (NL432株:RT 4×10<sup>4</sup>cpm/ml)、HIV-2 (ROD株:RT 8×10<sup>4</sup>cpm/ml)、SIVmac (MAC239株:RT 8×10<sup>4</sup>cpm/ml)、SIVagm (SA212

株:RT  $8 \times 10^4$ cpm/ml) をそれぞれ感染させ、感染後、室温で1時間インキュベートした。

(ウイルスの調製法)

- ①HIV-1ウイルス調製法: SW480細胞を25cm<sup>2</sup> フラスコで10%牛胎児血清添加 DMEM培地で培養する。HIV-1感染性クローンである、pNL432 (40μg)をリン酸カルシウム法で細胞にトランスフェクションし、2-3日後の培養上清(2ml)を、M8166細胞( $1 \times 10^4$ 細胞)に感染させる。培養液(10%牛胎児血清添加 RPMI 1640培地)、で10mlにして、CO<sub>2</sub>インキュベーターで37℃で培養する。巨細胞出現後、遠心して細胞を除去し、その上清をさらに、0.45μmフィルターでろ過したものをHIV-1ウイルスとする。RT活性を測定し、使用時まで、小分けし、-80℃で保存する。
- ②HIV-2ウイルス調製法: HIV-2 RODを、M8166細胞( $1 \times 10^4$ 細胞)に感染させる。培養液(10%牛胎児血清添加 RPMI 1640培地)、で10mlにして、CO<sub>2</sub>インキュベーターで37℃で培養する。巨細胞出現後、遠心して細胞を除去し、その上清をさらに、0.45μmフィルターでろ過したものをHIV-2ウイルスとする。RT活性を測定し、使用時まで、小分けし、-80℃で保存する。
- ③SIVmacのウイルス調製法: SW480細胞を25cm<sup>2</sup> フラスコで10%牛胎児血清添加DMEM培地で培養する。SIVmac感染性クローンである、pMA239 (40μg)をリン酸カルシウム法で細胞にトランスフェクションし、2-3日後の培養上清(2ml)を、CEMX174細胞( $1 \times 10^4$ )に感染させる。培養液(10%牛胎児血清添加 RPMI 1640培地)、で10mlにして、CO<sub>2</sub>インキュベーターで37℃で培養する。巨細胞出現後、遠心して細胞を除去し、その上清をさらに、0.45μmフィルターでろ過したものをSIVmacウイルスとする。RT活性を測定し、使用時まで、小分けし、-80℃で保存する。
- ④SIVagmのウイルス調製法: SW480細胞を25cm<sup>2</sup> フラスコで10%牛胎児血清添加DMEM培地で培養する。SIVagm感染性クローンである、pSA212 (40μg)をリン酸カルシウム法で細胞にトランスフェクションし、2-3日後の培養上清(2ml)を、M8166細胞( $1 \times 10^4$ 細胞)に感染させる。培養液(10%牛胎児血清添加 RPMI 1640培地)、で10mlにして、CO<sub>2</sub>インキュベーターで37℃で培養する。2日おきに遠心して細胞と

培養液に分け、細胞には新たな培地10mlを加え、培養を続ける。回収した培養液は、RT活性を測定し、活性の高いものについて、0.45 $\mu$ mフィルターでろ過したものをSIVagmウイルスとする。使用時まで、小分けし、-80℃で保存する。

- (2) 2回遠心洗浄して、ウイルス液を除去後、培養液(10%牛胎児血清添加 RPMI 1640培地) 10mlに浮遊させる。5倍段階希釈した各被検化合物(100 $\mu$ l)を添加した96ウェルプレートに各感染細胞100 $\mu$ l分注し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで37℃で培養する。

(3) 5日後の培養上清を回収し、ウイルス量をRTアッセイで測定する。

RTアッセイに使用する反応液組成：

- 50mM Tris-HCl, pH 8.3、150mM KCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.1% Nonidet P-40、10mM DTT(dithiothreitol)、5 $\mu$ g/ml poly(rA)、5 $\mu$ g/ml (dT)12-18、1 $\mu$ Ci[3H] dTTP、と10 $\mu$ lのサンプルで計100 $\mu$ lにする。

RTアッセイの手順：

1. 96ウェル microplate、3ウェルに10 $\mu$ lのサンプルを分注する。(3重測定)
2. 4℃に冷やした上記の反応液 90 $\mu$ lを加え、よく混ぜて、37℃で、3時間反応させる。
3. 反応後、すぐに氷上で冷やし、反応物をセルハーベスターでDEAE-filtermatに吸着後、4.5 % Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>で20秒とH<sub>2</sub>Oで10秒洗浄する。
4. 95℃で約15分、乾燥させる。
5. シンチレーター10ml を入れて、シールする。
6. LKB Beta Plate scintillation spectroscopy (LKB社)で 測定する。
7. 3ウェルの値を平均し、100倍した値を cpm/mlとする。

- (4) 被検化合物が入っていないウェルを100%として、各ウェルのウイルス量から、各被検化合物の各ウイルスに対する50%ウイルス阻害濃度 (EC<sub>50</sub>) を計算し、表2に示した。

表 2

測定結果 EC<sub>50</sub> 単位 ng/ml

|       | HIV-1 NL432 | HIV-2 ROD | SIVmac | SIVagm |
|-------|-------------|-----------|--------|--------|
| I-16  | 57          | 35        | 57     | 44     |
| ジドブジン | 0.51        | 0.28      | 0.35   | 0.36   |
| スタブジン | 6.1         | 4.1       | 3.4    | 4.5    |
| ラミブジン | 8.4         | 22        | 9.1    | 22     |

表 2 に示すように、化合物 I-16、ジドブジン、スタブジン、ラミブジンは、HIV-1  
ばかりでなく、HIV-2、さらに SIVmac、SIVagm にも同程度の抗ウイルス活性を示す  
5 事がわかる。従って、式 (I) で示される化合物を含有する本発明の抗レトロウ  
イルス組成物は、HIV-1 のみならず、HIV-2、SIV の感染症の治療薬としても、有効  
である。

本発明に使用される化合物および抗レトロウイルス活性物質の FIV のインテグ  
ラーゼに対する阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

(1) 24 ウェルプレートに 5 倍段階希釈した各被検化合物を添加する。MYA-1 細胞  
(ネコ T 細胞株) ( $4 \times 10^5$  細胞) と、FIV (TM-2 株: 3000 cpm/well) を添加し、培養  
液 (10% 牛胎児血清添加 RPMI 1640 培地、 $2 \mu\text{g/ml}$  polybrene、100 unit/ml ヒト IL-2、  
50  $\mu\text{M}$  2-mercaptoethanol) で 1.5ml にして、CO<sub>2</sub> インキュベーターで 37°C で培養す  
15 る。

① FIV TM-2 ウイルス調製法: FIV TM-2 ウイルスを MYA-1 細胞 ( $1 \times 10^4$ ) に感染させる。  
培養液 (10% 牛胎児血清添加 RPMI 1640 培地、 $2 \mu\text{g/ml}$  polybrene、100 unit/ml ヒ  
ト IL-2、50  $\mu\text{M}$  2-mercaptoethanol)、で 10ml にして、CO<sub>2</sub> インキュベーターで 37°C  
で培養する。2-3 日おきに遠心して細胞と培養液に分け、細胞には新たな培地 10ml  
20 を加え、培養を続ける。回収した培養液は、RT 活性を測定し、活性の高いもの  
について、0.45  $\mu\text{m}$  フィルターでろ過したものを FIV ウイルスとする。使用時まで、  
小分けし、-80°C で保存する。

(2) 2-3 日ごとに培養上清をサンプリングして、上清中のウイルス量を RT アッセ  
イ (試験例 2 と同様に測定) で確認する。



(3) 10日後のRT結果から、被検化合物が入っていないウエルを100%として、各ウエルのウイルス量から、各種薬剤の50%ウイルス阻害濃度 ( $EC_{50}$ ) を計算し、表3に示した。

表 3

5 測定結果  $EC_{50}$  単位 ng/ml

|       | $EC_{50}$ |
|-------|-----------|
| I-16  | 300       |
| ジドブジン | 48        |

表3に示すように、化合物I-16は、HIVやSIVばかりでなく、FIVにも抗ウイルス活性を示すことがわかる。従って、式(I)で示される化合物を含有する本発明の抗レトロウイルス組成物は、ネコエイズの治療薬としても、有効であると言える。

10

#### 参考例 2

各抗ヒト免疫不全ウイルス活性物質のヒト免疫不全ウイルスに対する阻害活性を以下に示す MTT アッセイ法で測定した。

(1) HIV(HTLV-III<sub>B</sub>株)持続感染ヒトT細胞株 Molt-4 clone8 を、10%牛胎児血清  
 15 添加 RPMI-1640 培地で培養し、上清を濾過してウイルスの力価を測定し、-80℃で保存した。一方、各抗ヒト免疫不全ウイルス活性物質を上記の培養培地で所定の濃度になるように希釈し、96 ウエルマイクロプレートに 50  $\mu$ l ずつ分注した。ついで、MT-4 細胞浮遊液を 100  $\mu$ l ( $3.5 \times 10^4$  細胞) ずつを分注し、更に上記 HIV 含有上清を上記の培養培地で希釈したものを 50  $\mu$ l (60pfu(plaque forming unit))  
 20 ずつ加えた。

(2) 炭酸ガス培養器内で 37℃で 5 日間培養した後、すべてのウエルに 3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド (MTT) 5mg/ml)、PBS を 30  $\mu$ l ずつ加え、更に 1 時間培養した。このとき、生存する細胞は MTT を還元してフォルマザンを析出するので、すべてのウエルから細胞上清  
 25 を 150  $\mu$ l ずつ取り除き、代わりに 150  $\mu$ l の溶解液(10%トリトン X-100 および

0.4%(v/v)HCl 添加イソプロパノール)を加え、プレートミキサーで振とうしてフォルマザンを溶出した。フォルマザンをマイクロリーダーを用いて OD 560nm と 690nm(参照波長)で測定し、結果を被対照と比較した。ウイルスによる細胞障害を 50%抑制する化合物濃度を EC<sub>50</sub> とした。結果を表 4 に示した。

#### 5 表 4

ヒト免疫不全ウイルスに対する阻害活性

| 抗ヒト免疫不全ウイルス活性物質 | EC <sub>50</sub> (ng/ml) |
|-----------------|--------------------------|
| ジドブジン           | 1.8                      |
| ジダノシン           | 640                      |
| ザルシタビン          | 17                       |
| ラミブジン           | 38                       |
| スタブジン           | 50                       |
| アバカヴィア          | 630                      |
| カブラピリン          | 1.4                      |
| ネビラピン           | 20                       |
| ロビライド           | 11                       |
| デラヴェルジン         | 12                       |
| エミピリン           | 4.5                      |
| エファビレンツ         | 0.58                     |
| サキイナビル          | 3.7                      |
| インディナビル         | 14                       |
| リトナビル           | 26                       |
| ネルフィナビル         | 10                       |

#### 試験実施例

被験試料（薬剤 1、薬剤 2）を培養液（10% FCS 添加 RPMI1640 培地）で希釈し、適度な濃度の被験試料の希釈系列を作製した。96 ウエルプレートに、希釈した薬剤 1 を 50  $\mu$ l 分注した。次に希釈した薬剤 2 を 50  $\mu$ l 分注し、総量 100  $\mu$ l にした。細胞コントロール（CC）のウエルは、培養液 100  $\mu$ l、ウイルスコントロール（VC）のウエルは、培養液 50  $\mu$ l 分注した。相乗効果の測定の為に同じ希釈系列のものを 3 枚作製した（3 重測定）。

MT-4 細胞を上記の培養液で適度な濃度（4  $\times 10^5$ /ml）に希釈した希釈液を、上記の被験試料が入った 96 ウエルプレートに、50  $\mu$ l ずつ分注し、プレートミキサ

ーで混和し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで1時間反応させた。

HIV-1を上記の培養液で適度な濃度 (moi=0.01) に希釈した希釈液を、上記の被験試料、MT-4細胞が入った96ウェルプレートに、50 µl ずつ分注し、プレートミキサーで混和し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで5日間培養した。

- 5 5日間培養した96ウェルプレートにMTT液 (MTTをPBSで5 mg/mlになるように溶解し、0.22 µm フィルターでろ過滅菌したもの。) を各ウェルに 30 µl ずつ分注し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで1時間反応させた。各ウェルから、細胞を吸わないように150 µlの上清を取った。150 µlの細胞溶解液 (2-プロパノール 500 ml に、50 ml TritonX、2 ml 塩酸を加え、良く混和したもの。) を加え、プレート
- 10 トミキサーで細胞が全て溶解するまで良く混和した。混和した96ウェルプレートを、マイクロプレートリーダーで560 nm/690 nm の2波長で吸光度を測定した。MacSynergyII ソフトに基づき2種の薬剤の Synergy Volume (µM<sup>2</sup>%, 99.9% confidence) を測定し、相乗効果を判定した。Synergy Volume を使用した相乗効果の判定については、①Antiviral Research 14 (1990) 181-206、②Antimicrob.
- 15 Agents. Chemother. (1997) 2165-2172 等に記載されている。特に、相乗効果としては、100 µM<sup>2</sup>%以上が好ましい。

表 5

| 組合せ (薬剤 1 / 薬剤 2) | Synergy volumes (99.9% confidence) |       |       |       |
|-------------------|------------------------------------|-------|-------|-------|
|                   | 実施例 1                              | 実施例 2 | 実施例 3 | 実施例 4 |
| 化合物 I-16/ジドブジン    | 234                                | 214   | 159   | 254   |
| 化合物 I-16/ラミブジン    | 200                                | 193   | 365   | 181   |
| 化合物 I-16/ネビラピン    | 68                                 | 245   | 257   | 243   |
| 化合物 I-16/カブラピリン   | 138                                | 221   | 166   | 142   |
| 化合物 I-16/ネルフィナビル  | 129                                | 283   | 136   | 243   |
| 化合物 I-16/化合物 I-16 | ND                                 | ND    | 43    | 62    |

ND: Not done.

- なお、一例として、化合物 I-16 とジドブジンの相乗効果を示すグラフを図 1 に
- 20 示す。

産業上の利用の可能性

プロペノン誘導体と抗レトロウイルス活性物質を組み合わせることにより、各薬剤が相乗的にレトロウイルスに対して作用し、効果的にレトロウイルスの増殖を抑制することができる。本発明であるプロペノン誘導体および抗レトロウイルス活性物質を含有する医薬組成物は、優れた抗レトロウイルス組成物である。

## 請求の範囲

1. 式 (I) :  $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$  (式中、Aは置換されていてもよいヘテロアリアルであり、Bは置換されていてもよいヘテロアリアルまたは置換されていてもよいアリアルである。但し、Aおよび/またはBが置換されていてもよいインドール-3-イルである場合を除く。) で示される化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物、および他の1種類以上の抗レトロウイルス活性物質を有効成分として含有する抗レトロウイルス組成物。
2. 抗レトロウイルス活性物質が、式 (I) で示される化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物との併用により、相乗効果を奏するものである請求の範囲第1項記載の抗レトロウイルス組成物。
3. 抗レトロウイルス活性物質が、インテグラーゼ阻害剤以外の抗レトロウイルス活性物質である請求の範囲第1項または第2項記載の抗レトロウイルス組成物。
4. 抗レトロウイルス活性物質が、核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、および/またはプロテアーゼ阻害剤である請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の抗レトロウイルス組成物。
5. 抗レトロウイルス活性物質が、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、スタブジン、ラミブジン、アバカヴィア、テノフォヴィア、テノフォヴィア ジソプロキシル、ネビラピン、デラヴェルジン、エミビリン、ロビライド、エファビレンツ、トロヴィルジン、カブラピリン、TIBO、タルピラリン、UC781、サキイナヴィル、ネルフィナヴィル、リトナヴィル、インディナヴィル、KN1-272、ロビナヴィア、VX-478、VB-19026、BILA-2011-BS、A-77003、A-80987、DMP-323、および/または XM-450である請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の抗レトロウイルス組成物。

ルス組成物。

6. 抗レトロウイルス活性物質が、ジドブジン、ラミブジン、スタブジン、ネビラピン、カブラピリン、および／またはネルフィナビルである請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載の抗レトロウイルス組成物。

5 7. 式(I)で示される化合物のAが置換されていてもよいフリル、置換されていてもよいチエニル、または置換されていてもよいピリジルであり、Bが置換されていてもよいトリアゾリル、置換されていてもよいテトラゾリル、置換されていてもよいピリジル、または置換されていてもよいオキサゾリルである請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載の抗レトロウイルス組成物。

10 8. 式(I)で示される化合物のAが5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イルであり、Bが1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルである請求の範囲第1項～第7項のいずれかに記載の抗レトロウイルス組成物。

9. レトロウイルスがヒト免疫不全ウイルスである請求の範囲第1項～第8項のいずれかに記載の抗レトロウイルス組成物。

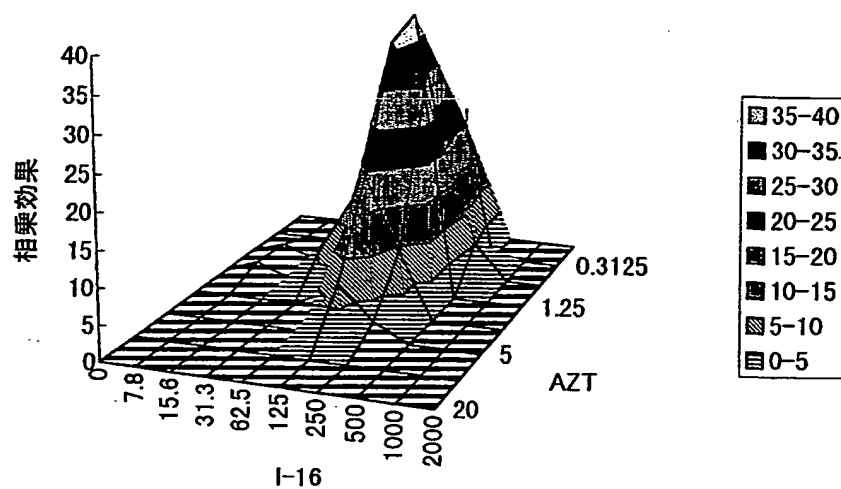
15 10. 抗レトロウイルス活性物質の抗レトロウイルス活性を上昇させる活性を有する、式(I):  $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$  (式中、Aは置換されていてもよいヘテロアリールであり、Bは置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールである。但し、Aおよび／またはBが置換されていてもよいインドール-3-イルである場合を除く。)で示される化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する医薬組成物。

20 11. 式(I):  $A-C(=O)-CH=C(OH)-B$  (式中、Aは置換されていてもよいヘテロアリールであり、Bは置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールである。但し、Aおよび／またはBが置換されていてもよいインドール-3-イルである場合を除く。)で示される化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物、および他の1種類以上の抗レトロウイルス活性物質を同時にまたは

連続して投与することを特徴とするレトロウイルス感染症の治療、予防、または発症予防の方法。

12. レトロウイルス感染症の治療、予防、または発症予防のための医薬を製造するための、式 (I) :  $A - C(=O) - CH = C(OH) - B$  (式中、A
- 5 は置換されていてもよいヘテロアリールであり、Bは置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいアリールである。但し、Aおよび/またはBが置換されていてもよいインドール-3-イルである場合を除く。) で示される化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物、および他の1種類以上の抗レトロウイルス活性物質の使用。

図1





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04887

|   |  |  |
|---|--|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>Int.Cl. <sup>7</sup> C07D403/06, C07D405/06, C07D409/06, C07D413/06, A61K31/4155, 41, 443, 506, 4439, 7072, 522, 675, A61K31/551, 496, 513, 165, 4196, 5517, 498, 341, 4725, 426, 496, 4709, 366, 519, 538, 4402, 472, A61K31/499, A61K45/00, A61P43/121, A61P31/18<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |  |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>Int.Cl. <sup>7</sup> C07D403/06, C07D405/06, C07D409/06, C07D413/06, A61K31/4155, 41, 443, 506, 4439, 7072, 522, 675, A61K31/551, 496, 513, 165, 4196, 5517, 498, 341, 4725, 426, 496, 4709, 366, 519, 538, 4402, 472, A61K31/499, A61K45/00, A61P43/121, A61P31/18<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)   |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |  |  |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.  |
| Y   | WO 98/45268 A1 (Pfizer Products Inc.),<br>15 October, 1998 (15.10.98),<br>Full text<br>& JP 2000-510481 A & AU 9862273 A<br>& ZA 9802853 A & NO 9904791 A<br>& EP 971894 A1 & CZ 9903489 A<br>& CN 1254335 A & BR 9810733 A<br>& SK 9901328 A & HU 200001243 A<br>& MX 9909099 A | 1-10,12  |
| Y   | WO 99/50245 A1 (Shionogi & Co., Ltd.),<br>07 October, 1999 (07.10.99),<br>Full text<br>& AU 9929581 A & BR 9909146 A<br>& CZ 200003455 A & NO 200004787 A<br>& EP 1069111 A1 & ZA 200004047 A  | 1-10,12  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.  |  |  |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |  |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>09 July, 2001 (09.07.01)   |  | Date of mailing of the international search report<br>24 July, 2001 (24.07.01) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office  |  | Authorized officer   |
| Facsimile No.   |  | Telephone No.  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04887

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|---|--|-----------------------|
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| Y   | EP 906756 A1 (Shionogi & Co., Ltd.),<br>07 April, 1999 (07.04.99),<br>Full text<br>& JP 9-536036 A<br>Full text<br>& WO 97/37657 A1 & AU 9719407 A<br>& NO 9804616 A & CN 1220604 A<br>& BR 9708592 A & HU 9902175 A<br>& US 6083958 A & KR 2000005115 A | 1-10,12               |
| Y   | EP 878194 A1 (Sankyo Company, Limited),<br>18 November, 1998 (18.11.98),<br>Full text<br>& JP 9-323932 A<br>Full text<br>& WO 97/27856 A1 & AU 9715564 A<br>& NO 9803512 A & CZ 1214632 A<br>& HU 9901642 A & MX 9806158 A<br>& KR 99082201 A            | 1-10,12               |
| PX  | WO 01/11578 A1 (Merck & Co., Inc.),<br>04 January, 2001 (04.01.01),<br>especially, Claims<br>& AU 200058806 A  | 1-10,12               |
| PX  | WO 00/39086 A1 (Shionogi & Co., Ltd.),<br>06 July, 2000 (06.07.00),<br>especially, Claims<br>& AU 200017979 A  | 1-10,12               |
| PA  | WO 00/75122 A1 (Shionogi & Co., Ltd.),<br>14 December, 2000 (14.12.00),<br>Full text<br>& AU 200047827 A   | 1-10,12               |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04887

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 11 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☒ Claims Nos.: 2  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
(See extra sheet.)
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04887

Continuation of Box No. I-2 of continuation of first sheet (1)

In claim 2, use is made of a substance "exerting a synergistic effect in combined use with the compound represented by the formula (I)". Considering the common technical knowledge at the application time, it is unclear what compounds, other than those disclosed in the description, can exert a synergistic effect in combined use with the compound represented by the formula (I). Thus, the particular scope thereof cannot be specified, which makes it impossible to practice any meaningful international search.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/04887

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D403/06, C07D405/06, C07D409/06, C07D413/06, A61K31/4155, 41, 443, 506, 4439, 7072, 522, 675, A61K31/551, 496, 513, 165, 4196, 5517, 498, 341, 4725, 426, 496, 4709, 366, 519, 538, 4402, 472, A61K31/499, A61K45/00, A61P43/121, A61P31/18

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D403/06, C07D405/06, C07D409/06, C07D413/06, A61K31/4155, 41, 443, 506, 4439, 7072, 522, 675, A61K31/551, 496, 513, 165, 4196, 5517, 498, 341, 4725, 426, 496, 4709, 366, 519, 538, 4402, 472, A61K31/499, A61K45/00, A61P43/121, A61P31/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| Y               | WO 98/45268 A1 (PHIZER PRODUCTS INC.) 15. 10月. 1998<br>(15. 10. 98), 全文 & JP 2000-510481 A & AU 9862273 A<br>& ZA 9802853 A & NO 9904791 A & EP 971894 A1 & CZ 9903489 A<br>& CN 1254335 A & BR 9810733 A & SK 9901328 A<br>& HU 200001243 A & MX 9909099 A | 1-10, 12         |
| Y               | WO 99/50245 A1 (塩野義製薬株式会社) 7. 10月. 1999<br>(07. 10. 99), 全文 & AU 9929581 A & BR 9909146 A<br>& CZ 200003455 A & NO 200004787 A & EP 1069111 A1<br>& ZA 200004047 A  | 1-10, 12         |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 07. 01

国際調査報告の発送日

24.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区般が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 淳子



4P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                  |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| Y                     | EP 906756 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 7. 4月. 1999<br>(07. 04. 99), 全文 & JP 9-536036 A, 全文 & WO 97/37657 A1<br>& AU 9719407 A & NO 9804616 A & CN 1220604 A & BR 9708592 A<br>& HU 9902175 A & US 6083958 A & KR 2000005115 A | 1-10, 12         |
| Y                     | EP 878194 A1 (SANKYO COMPANY LIMITED) 18. 11月. 1998<br>(18. 11. 98), 全文 & JP 9-323932 A, 全文 & WO 97/27856 A1<br>& AU 9715564 A & NO 9803512 A & CZ 1214632 A & HU 9901642 A<br>& MX 9806158 A & KR 99082201 A              | 1-10, 12         |
| P X                   | WO 01/11578 A1 (MERCK & CO., INC.) 4. 1月. 2001<br>(04. 01. 01), 特に、特許請求の範囲 & AU 200058806 A  | 1-10, 12         |
| P X                   | WO 00/39086 A1 (塩野義製薬株式会社) 6. 7月. 2000<br>(06. 07. 00), 特に、特許請求の範囲 & AU 200017979 A  | 1-10, 12         |
| P A                   | WO 00/75122 A1 (塩野義製薬株式会社) 14. 12月. 2000<br>(14. 12. 00), 全文 & AU 200047827 A  | 1-10, 12         |

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲11は、人の体の治療による処置方法に関するものであり、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☒ 請求の範囲 2 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
特別ページに記載
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第 I 欄 2 の続き

請求の範囲 2 は、「式 (I) で示される化合物との併用により、相乗効果を奏するもの」を用いるものであるが、出願当時の技術常識を勘案しても、明細書に具体的に開示されたものを除いて、いかなる化合物が式 (I) で示される化合物との併用により相乗効果を奏するのか明らかではなく、その具体的範囲を特定することが出来ない。したがって、有意義な国際調査をすることが出来ない。